EXPOSÉ DES TITRES

ET DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Maurice LOEPER

JANVIER 1907

PARIS
MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120
1907

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

TITRES SCIENTIFIQUES

Externe des hôpitaux (2e externe), 1896.
Interne des hôpitaux (2e interne), 1898.
Médaille d'or, 1902.
Docteur en médecine, 1903.
Prix de thèses, médaille d'argent.

Moniteur aux travaux pratiques d'anatomie pathologique, 1899.

Chef de laboratoire à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, 1904.

Chef de clinique, 1906.

ENSEIGNEMENT

Conférences faites :

Au Laboratoire d'anatomie pathologique, comme moniteur, 1899-1906.

A la Clinique médicale de l'hôpital Beaujon, 1902-1904.

A la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, comme chef de laboratoire et chef de clinique, 1903-1906.

COLLABORATION

Au *Manuel de médecine* de MM. Debove et Achard. Articles : œdèmes, pleurésies, capsules surrénales, maladies de l'intestin (à l'impression), avec MM. Laubry, Oppenheim, Esmonet, Gouraud.

Aux leçons de pathologie générale de M. Achard. *Procédés*

d'exploration rédigés par Sainton et Loeper. Masson, 1re et 2e éditions.

Aux leçons de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu. *Clinique et Laboratoire*, avec MM. Griffon, Nattan-Larrier, Crouzon. Masson, éditeur, 1906.

Au *Précis d'anatomie pathologique*, avec M. Achard (à l'impression). Baillière, éditeur

RÉSUMÉ DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES

La plupart des travaux que nous avons entrepris se rapportent à un petit nombre de questions dont nous avons pendant plusieurs années poursuivi l'étude et que nous étudions encore.

Nous les classerons un peu artificiellement en quatre parties :

I. Étude sur le *sang* et les *humeurs*, comprenant nos recherches sur la *cytologie du sang* et des humeurs ; sur le *mécanisme régulateur de la composition du sang* ; sur la pathogénie des *rétentions*, des *œdemes* et des *polyuries*, pour l'étude desquels nous avons utilisé fréquemment la *cryoscopie*.

II. Études sur les *capsules surrénales*, comprenant les recherches expérimentales, anatomo-pathologiques et pathogéniques sur les capsules surrénales et le *rôle de l'adrénaline*.

III. Études sur la *glycogénie* des divers organes, l'action de certains poisons sur le glycogène, l'*importance biologique* de la glycogénie animale.

Études sur la fonction *adipogénique* et sur la surchage graisscuse de certaines glandes.

IV. Études diverses sur le *rein*, les *vaisseaux*, l'*intestin*, le *système nerveux*, la *bactériologie* et la *parasitologie*.

Des numéros renvoient à l'index chronologique de nos publications, placé en tête de cet exposé.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1899

1. Deux cas de phlébite syphilitique secondaire, *Bull. de la Soc. de Dermatologie*, 1899, avec M. le Pr Fournier.

2. Sclérodermie en bandes linéaires, *Bull. de la Soc. de Dermatologie*, 1899, avec M. le Pr Fournier.

3. L'équilibre leucocytaire, *Presse médicale*, mars 1899, avec le Dr Leredde.

4. La leucocytose et l'équilibre leucocytaire dans la pneumonie franche, *Arch. de Méd. expérimentale*, novembre 1899.

5. Orchite typhique, *Soc. méd. des hôp.*, décembre 1899, avec M. Launois.

6. Appendicite et éosinophilie. Réactions leucocytaires locale et générale dans l'appendicite, *Bull. de la Soc. anat.*, 24 mai 1901.

7. Tumeur fibreuse du cou, *Soc. anatom.*, 29 décembre 1899, avec M. Loewy.

1900

8. La sérothérapie curative du tétanos traumatique, *Arch. générales de Méd.*, janvier 1900, avec M. R. Oppenheim.

9. La diazoréaction d'Ehrlich, Revue générale, *Gazette des hôpitaux*, 1900, avec M. Oppenheim.

10. Trois cas de tumeur cérébrale à forme psychoparalytique, *Arch. générales de Med.*, mars 1900, avec M. Brault.

11. Recherches sur le dosage du glycogène dans les tumeurs, *C. R. de la Soc. de biol.*, 31 mars 1900, avec M. Meillère.

12. Gigantisme et diabète, *Soc. de neurologie*, 3 mai, et *Revue neurologique*, 15 mai 1900, avec M. Achard.

13. Albuminurie orthostatique, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 22 juin 1900, p. 757, avec M. Achard.

14. Un cas de ladrerie humaine avec éosinophilie, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 15 juillet 1900, avec M. Achard.

15. Gigantisme, acromégalie, diabète, *Nouvelle iconographie de la Salpêtrière*, juillet-août, p. 398, avec M. Achard.

16. Le pouls des saphènes dans l'insuffisance tricuspidienne *Congrès international de médecine*, 1900, avec M. Launois.

17. L'épreuve du bleu de méthylène dans la dégénérescence amyloïde des reins. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1[er] decembre 1900, avec M. Achard.

18. Les globules blancs dans les rhumatismes, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1[er] décembre 1900, avec M. Achard.

19. Les globules blancs dans la tuberculose, *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 décembre 1900, avec M. Achard.

20. Cancer du rein d'origine, pyélique, *Bull. de la Soc. anat.*, février, avec M. Chifoliau.

21. Péricardite tuberculeuse aiguë, *Bull. de la Soc. anatom.*, février.

22. Le glycogène de l'embryon et de ses annexes, *Congrès international de médecine*, 1900, avec M. Brault.

1901

23. L'insuffisance glycolytique étudiée particuliérement dans les maladies aiguës, *Arch. de méd. expérimentale*, janvier 1901, avec M. Achard.

24. Préparation et dosage du glycogène dans les organes des animaux, *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 février 1901, avec M. Meillère.

25. Variations des rapports des albumines urinaires (sérine et globuline), au cours de diverses affections, *C. R. de la Soc. de biol.*, 9 février 1901, avec M. Meillére.

26. Les globules blancs dans quelques intoxications et dans l'ictère, *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 février 1901, avec M. Achard.

27. Rapport des réactions leucocytaires locale et générale dans les processus morbides, *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 février 1901, avec M. Achard.

28. Deux cas de fièvre Zoster avec examen microbiologique du liquide céphalo-rachidien, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 15 mars 1901, avec M. Achard.

29. Sur la rétention des chlorures dans les tissus au cours de certains états morbides, *C. R. de la Soc. de biol.*, 23 mars 1901, avec M. Achard.

30. Sur le mécanisme régulateur de la composition du sang, *C. R de la Soc. de biol.*, 30 mars 1901, avec M. Achard.

31. Lésions des capsules surrénales, dans quelques infections expérimentales aiguës, *Soc. de biol.* et *Arch. de méd. expér.*, 3 mai 1901, avec M. Oppenheim.

32. La formule leucocytaire dans quelques infections expérimentales, *C. R. de la Soc. de biol.*, 4 mai 1901, p. 488, avec M. Achard.

33. Sur la concentration relative du sérum sanguin et des séro-

sités pathologiques, ses rapports avec la marche des épanchements, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 8 juin 1901, avec M. Achard.

34. Sur la cryoscopie des épanchements pathologiques et ses rapports avec leur nature, *C. R. de la Soc. de biol.*, 8 juin 1901, avec M. Achard.

35. Albuminurie familiale orthostatique, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 14 juin 1901, avec M. Achard.

36. Variations comparatives de la composition du sang et des sérosités, *C. R. de la Soc. de biol.*, 15 juin 1901, avec M. Achard.

37. L'examen clinique du liquide céphalo-rachidien, *Gazette hebd. de méd.*, 21 juillet 1901, Achard. Leçon recueillie par M. Loeper.

38. Contribution à la cryoscopie du liquide céphalo-rachidien, *Arch. de méd. expér.*, juillet 1901, avec MM. Achard et Laubry.

39. Le liquide céphalo-rachidien dans le zona, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, 26 juillet 1901, avec MM. Achard et Laubry.

40. Lésions des glandes surrénales dans quelques maladies infectieuses aiguës, *Soc. de biol.*, juillet 1901, et *Arch. de méd. exp.*, septembre 1901, avec M. Oppenheim.

41. Le mécanisme régulateur de la composition du sang. Leçon du Dr Achard. — *Presse méd.*, 11 septembre 1901, recueillie par M. Loeper.

42. Cytoscopie d'une arthropathie tabétique. *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 18 octobre 1901, avec M. Achard.

1902

43. La glycogenèse des tubercules granuliques du foie et du testicule, *Soc. anat.*, 14 avril 1902.

44. Sur la concentration moléculaire du sang après la suppression de l'élimination rénale, *C. R. de la Soc. de biol.*, 15 mai 1902, avec M. Achard.

45. Passage du ferrocyanure de potassium dans l'humeur aqueuse en cas d'obstacle à l'élimination rénale, *C. R. de la Soc. de biol.*, 15 mars 1902, avec M. Achard.

46. Rétention des chlorures dans les néphrites, *Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux*, avec M. Achard.

47. **Nouveaux procédés d'exploration** du Dr Achard. Leçons recueillies et rédigées par MM. Sainton et Loeper, Masson et Cie, éditeurs.

48. Le glycogène dans le testicule, *Mémoire* in *Bull. de la Soc. anatom.*, juin 1902, avec M. Esmonet.

49. Influence des injections intraveineuses de peptone sur l'in-

toxication par le sérum d'anguille, *Bull. de la Soc. de biol.*, 26 juillet 1902, avec M. Clerc.

50. Formule hémoleucocytaire de l'intoxication par le sérum d'anguille, *Bull. de la Soc de biol.*, 26 juillet 1902.

51. La formule leucocytaire des infections et intoxications expérimentales et humaines, *Archives de Parasitologie*, septembre 1902.

52. Le glycogène dans le sang, les organes hématopoïétiques, les exsudats et les foyers infectieux, *Arch. de méd. expérimentale*, septembre 1902.

53. La graisse dans le testicule, *Arch. générales de médecine*, septembre 1902, avec M. Esmonet.

54. Séroréaction dans l'infection pyocyanique de l'homme, *Bull. de la Soc. de biol.*, 15 novembre 1902, avec MM. Achard et Grenet.

55. Les modifications de l'équilibre physicochimique du sérum sanguin à la période critique des maladies, *C. R. de la Soc. de biol.*, 22 novembre 1902.

56. Les variations de l'équilibre physicochimique du sang dans la saignée et la saignée séreuse, *C. R. de la Soc. de biol.*, 22 novembre 1902.

57. Sur l'état du sang après la ligature du pédicule des reins, *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 décembre 1902, avec M. Achard.

58. Sur quelques effets des injections salines après ligature du pédicule des reins, *C. R. de la Soc. de biol.*, 20 décembre 1902, avec M. Achard.

59. La graisse et le glycogène du foie après ligature du cholédoque, *Bull. de la Soc. anat.*, décembre 1902, avec M. Esmonet.

60. Le glycogène dans l'ovaire, *Bull. de la Soc. anat.*, décembre 1902, avec M. Esmonet.

1903

61. L'eau dans l'organisme après ligature du pédicule des reins, *Arch. de méd. exp.*, janvier 1903, avec M. Achard.

62. Les dilutions du sang, *Journal de physiologie et de pathologie générales*, janvier 1903.

63. **Le mécanisme régulateur de la composition du sang**, *Thèse de Paris*, 28 février 1903.

64. Insuffisance surrénale expérimentale par lésion directe des capsules, *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 mars 1903, avec M. Oppenheim.

65. Insuffisance surrénale chronique par injections intracapsulaires des poisons du bacille tuberculeux d'Auclair, *C. R. de la Soc. de biol.*, 7 mars 1903, avec M. Oppenheim.

66. Syndrome surrénal chronique expérimental, *Arch. générales de méd.*, avril 1903, avec M. Oppenheim.

67. Le pouls veineux périphérique dans l'insuffisance tricuspidienne, *Arch. générales de médecine*, avril 1903, avec M. Launois.

68. Dilution sanguine et polyurie, *Presse médicale*, 25 mars 1903.

69. La formation de la lymphe, *Presse médicale*, 5 septembre 1903.

70. Hypersécrétion lymphatique, rétention et œdèmes, *Presse médicale*, 30 septembre 1903.

71. Un cas de purpura hémorragique traité par l'adrénaline, guérison, *Bull. médical*, 2 septembre 1903, avec M. O. Crouzon.

72. **Nouveaux procédés d'exploration.** Leçons du Dr Achard, 2e édition, recueillies par MM. Sainton et Loeper.

73. Autopsie d'un cas de maladie d'Addison traité par l'adrénaline, *Soc. anat.*, décembre 1903.

74. L'action de l'adrénaline sur le sang, *C. R. de la Soc. de biol.*, novembre 1903, avec M. O. Crouzon.

75. L'action de l'adrénaline sur les appareils hématopoiétiques, *C. R. de la Soc. de biol.*, novembre 1903.

76. L'action de l'adrénaline sur l'appareil cardio-vasculaire et la capsule surrénale, *C. R. de la Soc. de biol.*, novembre 1903.

1904

77. L'action de l'adrénaline sur le sang, *Arch. de méd. expérimentale*, janvier 1904, avec M. O. Crouzon.

78. **La médication surrénale**, *Actualité médicale*. Baillère, éditeur, avec M. Oppenheim.

79. La graisse dans les corps thyroïdes pathologiques, *Mémoire in Bull. de la Soc. anat.*, janvier 1904, avec M. Esmonet.

80. La sécrétion graisseuse de l'hypophyse humaine, *C. R. de la Soc. de biol.*, mars 1904, avec MM. Launois et Esmonet.

81. Le glycogène dans la membrane germinale du kyste hydatique, *Journal de physiologie et de pathologie générales*, mars 1904, avec M. Brault.

82. Résistance cellulaire aux solutions isotoniques de diverses substances, *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 mars 1904, avec M. Achard.

83. Variations du volume de l'œil sous l'influence de modifications de l'équilibre moléculaire du sang, *C. R. de la Soc. de biol.*, 30 avril 1904, avec M. Cantonnet.

84. Le glycogène dans le développement de certains parasites (cestodes et nématodes), *Journal de phys. et path. générales*, mai 1904, avec M. Brault.

85. Sur quelques points de l'histologie normale et pathologique des plexus choroïdes de l'homme, *Soc. de biol. et Arch. de méd. expérimentale*, juillet 1904.

86. Contribution à l'étude des hémi-œdèmes chez les hémiplégiques, *Iconographie de la Salpêtrière*, juin 1904, avec M. O. Crouzon.

87. Le glycogène dans le développement de quelques organismes inférieurs (sporozoaires, coccidies, champignons, levures), *Journal de phys. et de path. générales*, juillet 1904, avec M Brault.

88. Le glycogène du foie dans les infections et intoxications, *C. R. de la Soc. biologie*, décembre 1904

89. L'œdème. Revue générale. *Gazette des hôpitaux*, 12 et 19 novembre 1904, avec M. Laubry.

90. **Article œdème**, in *Manuel des maladies de l'appareil circulatoire* de Debove et Achard, avec M. Laubry.

1905

91. Polyurie et élimination urinaire dans la méningite cérébrospinale, *Presse médicale*, 1er février 1905, avec M Gouraud.

92. Recherche des éléments cancéreux dans le sang; néocytémie, *C. R. de la Soc. de biol.*, avril 1905, avec M. Louste.

93. Recherche des microbes et des éléments cancéreux circulant dans le sang par l'hémolyse artificielle immédiate, *Arch. de méd. expérimentale*, mai 1905, avec M. Louste.

94. Le fer dans la muqueuse intestinale du cobaye, *Bull. de la Soc. anat.*, avril 1905, avec M. Esmonet.

95. Un cas de cavernes rénales tuberculeuses, *Bull. de la Soc. anat.*, avril 1905, avec M. Crouzon.

96. Action de quelques substances purgatives sur la zoamylie hépatique, *C. R. de la Soc. de biol.*, 26 juin 1905.

97. Modifications subies dans l'intestin par les solutions de sels stables à action purgative, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1er juillet 1905.

98. Mécanisme de l'action intestinale des purgatifs salins, *C. R. de la Soc. de biol.*, 1er juillet 1905.

99. Un cas de pyélonéphrite tuberculeuse. Pathogénie de certaines cavernes rénales et de la dilatation de l'uretère, *Revue de la tuberculose*, 1905, avec M. O. Crouzon.

100. Sur quelques points de l'action des purgatifs salins. Purgations gastrique, intestinale, hépatique, *Bull. médical*, 2 septembre 1905.

101. **Article Capsules surrénales** du *Manuel des maladies des reins*, Debove, Achard et Castaigne, avec M. Oppenheim.

102. Crises hématiques.
103. Anémie post-hémorragique mortelle.
104. Tuberculose des plexus choroïdes et forme comateuse de la méningite tuberculeuse.
105. Le diagnostic des kystes hydatiques par les méthodes de laboratoires.
106. Hémorragies surrénales et purpura.
107 Mycose hypodermique avec M. Nattan Larrier.
108. Sarcome cérébral et sarcomatose du liquide céphalo-rachidien, avec M. O. Crouzon (**Clinique et Laboratoire**. Leçons faites à la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu par MM. Griffon, Nattan-Larrier, Locper, Crouzon.) Masson et Cie, éditeurs.

1906

109. Le syndrome asystolique dans la tubarculose surrénale, *Revue de la tuberculose*, avril 1906.
110. Le processus histologique de l'athérome et de l'artério-sclérose, *Presse médicale*, 16 avril 1906.
111. Les poisons des artères et l'étiologie de l'athérome et de l'artério-sclérose, *Presse médicale*, 19 avril 1906.
112. Réactions cytologiques de l'épithélium intestinal sous l'influence de quelques purgatifs irritants, *C. R. de la Soc. de biol.*, janvier 1907.
113. **Lea maladiaa da l'intestin**, articles du *Manuel des maladies de l'estomac et de l'intestin*, Debove, Achard, Castaigne (à l'impression).

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDES SUR LE SANG ET LES HUMEURS

CYTOLOGIE DU SANG ET DES EXSUDATS

Cytologie du sang.

Malgré les beaux travaux de M. Hayem, l'étude clinique de la leucocytose a été fort longtemps négligée, et, si l'on connaissait il y a quelques années un certain nombre de recherches touchant la leucocytose totale, on était à peu près dépourvu de renseignements sur les variations de la formule leucocytaire.

Équilibre leucocytaire (3).

Nous avons étudié avec M. Leredde, en mars 1898, la formule leucocytaire à l'état physiologique. Nous avons constaté qu'il existait un rapport à peu près fixe entre les différentes formes cellulaires du sang, et nous avons donné le nom d'*équilibre leucocytaire* à la formule hémoleucocytaire normale. Ce terme a été accepté par la plupart des auteurs.

Les variations de l'équilibre à l'état pathologique avaient été étudiées par Ehrlich et Lazarus; nous y avons ajouté quelques compléments touchant la leucocytose digestive et la leucocytose de certaines suppurations et infections. Plus tard, avec M. Achard, nous avons remarqué que le régime lacté déterminait lui aussi une leucocytose prononcée.

Leucocytose dans la pneumonie (4).

Tandis que MM. Chantemesse et Rey publiaient leurs recherches sur la formule de l'érysipèle, nous étudiions celle de

la pneumonie. La leucocytose, dans cette affection, peut atteindre 20000 leucocytes, et porte dans la période d'état presque exclusivement sur les polynucléaires qui s'élèvent à 86 ou 88 pour 100. Lorsque survient la crise il existe une sorte de leucocytose précritique : violente si la crise est brutale; fractionnée, si elle se produit lentement. En même temps que s'abaisse le taux des leucocytes on voit diminuer le chiffre des polynucléaires; des formes anormales apparaissent dans le sang (cellules de Türck), puis des éosinophiles qui sont les véritables témoins de la guérison.

La formule leucocytaire de la pneumonie peut servir au pronostic, puisque une polynucléose dépassant 90 pour 100 nous a paru toujours présager une issue fatale.

Le sang dans l'appendicite (6, et *thèse de David*).

Beaucoup de travaux sont consacrés à la leucocytose appendiculaire. Nous avons étudié surtout les variations de la formule. Légère dans l'appendicite légère, intense dans les appendicites suppuratives, la polynucléose peut faire défaut dans les appendicites hypertoxiques. L'éosinophilie témoigne d'une appendicite chronique ou en voie de guérison. Si l'on examine ces appendices après opération, on les trouve encombrés des mêmes éléments que l'on retrouve dans le sang : polynucléaires et éosinophiles.

Éosinophilie et ladrerie (14).

Le diagnostic de ladrerie est souvent délicat, aussi l'éosinophilie que M. Achard et nous avons observée peut-elle, dans une certaine mesure, le faciliter. Elle n'est pas constante : en effet, MM. Marie et Guillain ne l'ont point retrouvée, mais MM. Launois et Limasset l'ont signalée dans plusieurs observations.

Nous avons également étudié ultérieurement l'éosinophilie au cours des kystes hydatiques et du tœnia, et vérifié après

de nombreux auteurs, que cette éosinophilie y était très fréquente, et pouvait permettre de confirmer un diagnostic hésitant.

La leucocytose dans les rhumatismes (18).

Nous avons recherché dans un certain nombre de rhumatismes, avec M. Achard, quelles pouvaient être les variations de la formule sanguine. En dehors d'une polynucléose assez banale, et qui existe d'ailleurs également dans le rhumatisme aigu blennorrhagique et dans les poussées aiguës du rhumatisme chronique, nous avons constaté la fréquence des formes anormales pendant la maladie et des éosinophiles à la période de guérison. Nous rappellerons que les cellules de l'exsudat sont précisément aussi des polynucléaires.

Les leucocytes dans la tuberculose (19).

D'après nos examens cliniques et expérimentaux la tuberculose aiguë donne naissance au début à la polynucléose, puis très rapidement à une lymphocytose assez marquée. Cette formule peut servir au diagnostic avec certaines maladies aiguës, et permet de présumer l'origine de certains épanchements pleuraux ou méningés dont la nature est difficile à déterminer.

Les leucocytes dans certaines intoxications et dans l'ictère (26).

L'*ictère* donne lieu à des réactions leucocytaires variables suivant la cause qui l'a produit ; la lymphocytose est fréquente dans les ictères dus à des hépatites chroniques. L'injection expérimentale de bile nous a par contre donné une polynucléose très passagère.

Les *intoxications aiguës* s'accompagnent souvent de polynucléose et d'éosinophilie terminale ; les *intoxications chroniques* (plomb, alcool, mercure) donnent plutôt une lympho-

cytose, et parfois même on observe ce que nous avons appelé l'*inversion de la formule*, c'est-à-dire une prédominance marquée des mononucléaires sur les polynucléaires.

La leucocytose dans le cancer (72).

Les *cancers*, dont la formule leucocytaire a fait l'objet de travaux contradictoires, nous ont paru devoir être distingués en trois groupes : les cancers infectés (estomac, intestin), se caractérisant par une leucocytose polynucléaire marquée; les cancers squirrheux, à marche torpide, ne provoquant pas de leucocytose, et les cancers très proliférants, à évolution rapide, s'accompagnant ordinairement de leucocytose polynucléaire.

Valeur de la leucocytose (51).

La leucocytose peut être d'un précieux secours pour le diagnostic et le pronostic. Mais elle n'a jamais qu'une valeur relative et les indications qu'elle fournit ne doivent jamais être séparées des autres symptômes fournis par la clinique ou par le laboratoire. Il est certainement pour chaque maladie une formule spéciale, mais malgré la prédominance à certaines périodes de mononucléose, de polynucléose ou d'éosinophilie, les différentes phases de la réaction sanguine se succèdent, semble-t-il, toujours dans un ordre assez invariable. C'est ce que montre en effet l'étude expérimentale des infections par les microbes les plus divers.

Leucocytose dans les infections expérimentales (32).

Étudiant avec M. Achard la formule leucocytaire des infections produites par le streptocoque, le colibacille, l'Eberth, le bacille de la morve, etc., nous n'avons jamais retrouvé exactement le schéma hématologique signalé chez l'homme et avons constaté que la réaction leucocytaire présentait toujours une certaine unité et qu'elle passait presque toujours

par les phases successives de polynucléose, de lymphocytose et d'éosinophilie.

Aussi nous a-t-il semblé que l'on devait considérer, chez l'homme, bien plutôt la prédominance, la précocité ou la persistance de telle ou telle multiplication cellulaire que son apparition à un jour donné.

Leucocytose et immunité (51-77).

M. Dominici a très justement mis en valeur que la mononucléose qui terminait la plupart des infections était un indice d'immunité. Nous avons insisté également sur ce fait, qui nous paraît être surtout évident dans nos recherches expérimentales sur l'action de l'adrénaline chez le lapin. Une injection de 1/15 de milligramme chez un lapin témoin et chez un lapin vacciné détermine un afflux de 10 000 éléments mononucléaires chez le lapin vacciné et au contraire de 15 000 polynucléaires chez le témoin (fig. 1).

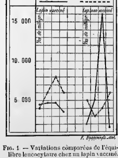


Fig. 1. — Variations comparées de l'équilibre leucocytaire chez un lapin vacciné. Mononucléose chez le premier. Polynucléose chez le second.

Nous avons d'ailleurs vu le même phénomène se produire chez l'homme addisonien et non addisonien.

Glycogène et leucocytes (52).

Nous reviendrons plus loin sur la fréquence de la glycogenèse des leucocytes du sang au cours des infections phlegmasiques et des leucocytes en suspension dans les exsudats aigus. Cette glycogenèse peut servir au diagnostic en ce sens qu'elle est rare dans la tuberculose et fréquente dans les

infections non tuberculeuses. Il nous a semblé qu'elle n'était pas l'indice, comme certains auteurs allemands le supposent, d'une dégénérescence, mais au contraire d'une hyperactivité des éléments leucocytaires.

Intoxication par le sérum d'anguille (49-50).

Nous avons étudié l'action anémiante du sérum d'anguille avec M. Clerc, constaté l'apparition rapide d'hématies nucléées, en même temps qu'une leucocytose se produit, assez abondante dans les cas de moyenne intensité, faible dans les cas rapidement mortels. Fait curieux, nous avons pu, par des injections de peptone à nos lapins, augmenter la résistance des globules rouges et atténuer ou empêcher l'action hémolysante du sérum d'anguille.

Ce rôle thérapeutique de la peptone pourrait sans doute être utilisé dans les intoxications par le venin de serpent.

Anémie posthémorragique mortelle (105).

L'anémie posthémorragique mortelle peut entrainer des

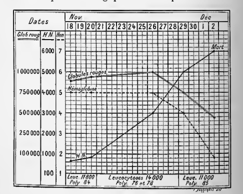


Fig. 2.

variations telles des hématies et de l'hémoglobine que le sang et les organes hématopoiétiques ne peuvent faire les frais de la réparation. Le pronostic est alors des plus graves, et à l'autopsie des malades on peut constater des signes anatomiques assez voisins de ceux de l'anémie pernicieuse (effondrement des zones sus-hépatiques, stéatose de certains organes). Il est donc du plus haut intérêt de préciser les réactions sanguines et d'en tirer, si possible, des indications pronostiques. C'est ce que nous avons fait dans un cas observé récemment à l'Hôtel-Dieu, et nous avons mis en évidence ce fait que la courbe des globules rouges et de l'hémoglobine s'abaissait dans ces cas progressivement, tandis que celle des hématies nucléées s'élevait jusqu'au chiffre de 6000 éléments par millimètre cube (fig. 2).

Recherche des éléments cancéreux dans le sang. Néocytémie (92-95 *et thèse de Louste*, 1905).

A l'état normal, le sang ne contient pas de microbes ni d'éléments cellulaires autres que les leucocytes ou les globules rouges.

Il est toujours difficile de retrouver sur une lame de sang sec les éléments microbiens, les particules pigmentaires, les parasites, et même les cellules cancéreuses qui peuvent circuler dans les vaisseaux au cours de certains états pathologiques.

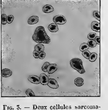


Fig. 3. — Deux cellules sarcomateuses, dont l'une à 2 noyaux, au milieu des leucocytes du sang d'un malade atteint de sarcomatose généralisée.

Nous avons préconisé avec Louste le procédé de l'hémolyse artificielle immédiate par l'alcool au tiers ou l'acide acétique à 1 pour 200. Nous avons pu ainsi retrouver des bacilles d'Eberth, des pneumocoques, des pigments et surtout, dans des cas de sarcomatose, des cellules cancéreuses.

Ces *néocythémies* sont rares. Elles ne se produisent que

dans les sarcomes et les lymphadénomes généralisés et sont du plus fâcheux pronostic.

C'est à l'étude de cette question que M. Louste a consacré sa thèse inaugurale.

Résistance des leucocytes aux solutions isotoniques de diverses substances (82).

Certaines substances agissent sur les éléments cellulaires par osmonocivité, c'est le cas des solutions hyper ou hypotoniques; d'autres, même en solution isotonique, jouissent d'une toxicité véritable, mais cette toxicité varie avec l'élément cellulaire considéré. C'est ainsi que la cellule hépatique résiste mieux au sucre que la cellule rénale, et la cellule rénale mieux à l'urée que la cellule hépatique. Pour déterminer cette toxicité nous avons, avec M. Achard, étudié l'action de l'urée, du sulfate de soude, du chlorure de sodium en solution à $\Delta = -0.60$, sur les éléments cellulaires de la moelle osseuse.

Nous avons pu suivre ainsi pas à pas les altérations du noyau, du protoplasma et des granulations et constaté le peu de toxicité du chlorure de sodium, même quand le contact était longtemps prolongé. Le sulfate de soude exerce son action nocive en quelques heures et l'urée détruit les éléments presque instantanément. La toxicité de l'urée est donc indéniable; d'ailleurs les expériences ultérieures de MM. Achard et Paisseau ont confirmé notre manière de voir.

Cytologie des exsudats (18-19-72).

On connaît les recherches de MM. Widal et Ravaut sur le cyto diagnostic. Nous avons appliqué leur technique à l'étude des arthrites du rhumatisme, caractérisées surtout par de la polynucléose, et de celles de la tuberculose, caractérisées surtout par de la lymphocytose. Chez l'animal toute injection de microbes dans une séreuse est suivie d'une réaction polynu-

cléaire immédiate et plus au moins durable, et bientôt, quand il s'agit du bacille de Koch, de lymphocytose accentuée. Ces deux phases successives de la leucocytose des séreuses nous expliquent les variations à deux jours donnés de la formule cytologique des épanchements.

D'ailleurs dans certains épanchements, dans certains exsudats, comme nous l'avons vu pour les ascites, l'intervention de facteurs multiples provoque des réactions variables et n'autorise pas des conclusions précises.

Dans l'*arthropathie tabétique* (42), avec M. Achard nous avons trouvé des lymphocytes, des cellules endothéliales et des globules rouges.

Rapport des réactions leucocytaires locale et générale (27).

Nous avons été frappé de la similitude des réactions leucocytaires qui se produisent parallèlement dans le sang et les organes des sujets intoxiqués ou infectés. Au cours des infections aiguës, la polynucléose sanguine est de règle, comme est de règle la lymphocytose au cours des irritations chroniques. Dans le foie, dans le rein, dans les méninges, on constate, dans le premier cas, un afflux de polynucléaires, dans le second, une accumulation d'éléments lympho-conjonctifs. Nous avons cru pouvoir conclure avec M. Achard que la réaction du tissu hématopoiétique circulant et celle du tissu hématopoiétique fixe des organes étaient dans la plupart des cas superposables.

MÉCANISME RÉGULATEUR DE LA COMPOSITION DU SANG

Le sang est une solution complexe d'une très grande variété de substances chimiques dans laquelle baignent des éléments cellulaires. La partie liquide de ce milieu s'appelle plasma ou sérum. Nous en avons étudié, avec M. Achard, les variations chimiques et physiques.

Équilibre physico-chimique du sang (63).

La composition chimique du sang est, à l'état normal, assez invariable. Les albumines oscillent entre 70 et 75 grammes pour 1000 ; l'urée ne dépasse guère 40 centigrammes, le glycose 1 gr. 40 ; l'ensemble des substances salines se maintient au taux de 10 grammes. Mais de tous ces composants le chlorure de sodium est le plus stable et, dans les nombreux examens que nous avons pu faire chez l'homme et chez l'animal et que nous avons rapportés dans notre thèse, il se maintient aux environs de 6 gr. 50.

Cette fixité relative de la composition chimique du sérum est assez remarquable, elle constitue un véritable équilibre chimique que les causes les plus diverses modifient seulement de façon passagère. Si l'on considère le nombre total des molécules contenues dans un litre de sérum on se rend compte que la *concentration moléculaire* est encore plus invariable, c'est-à-dire que l'équilibre physique est très stable. C'est ce que nous avons constaté en effet dans un grand nombre de dosages pratiqués chez l'homme et chez l'animal dans les états les plus divers. Ces dosages ont porté sur le chlorure de sodium, sur l'urée, le sucre, les phosphates, sur la concentration moléculaire et la densité, sur le rapport de la partie liquide à la partie solide du sang, enfin sur le nombre des hématies et le taux de l'albumine totale.

Il nous a semblé avec M. Achard que la fixité de l'équilibre physico-chimique du sérum sanguin impliquait l'existence d'un véritable *mécanisme régulateur de la composition du sang*, et c'est à cette étude que nous avons consacré un certain nombre de publications.

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES.

Nous avons tout d'abord tenté de troubler la composition du sang chez l'animal par une série d'expériences telles que : injection intra-veineuse sous-cutanée de substances diverses (sel, ferro-cyanure de potassium, bleu de méthylène, urée, etc. ; saignée plus ou moins abondante) et nous avons pu nous assurer que, même après ces perturbations brutales, le sang revenait rapidement à sa composition normale.

C'est qu'en effet, dans ces cas, la régulation sanguine s'effectue grâce à la collaboration des tissus des diverses glandes de l'organisme qui accumulent et retiennent, et qui détruisent, transforment ou éliminent les substances introduites en excès. De toutes ces glandes, la plus importante à ce point de vue est, comme l'a montré Magnus, la glande rénale. C'est à elle qu'incombe à l'état normal le principal rôle dans ce rétablissement de l'équilibre sanguin. La polyurie est le plus souvent la traduction de son effort.

Suppression fonctionnelle des reins (44-45-57-58-61).

Dans une autre série de recherches, afin de saisir plus exactement le mécanisme de la régulation sanguine, nous avons par des ligatures ou par la néphrectomie, supprimé le rein de nos animaux.

Le simple effet de ces ligatures était déjà l'augmentation des molécules du sérum. Nous avons voulu accroître encore cette accumulation en injectant, comme s'il se fût agi d'animaux normaux, des sels et divers produits, dont le rein ne pouvait plus effectuer l'élimination.

Fait en quelque sorte paradoxal, l'équilibre physique du sang momentanément troublé, ainsi qu'en témoignait l'abaissement du point cryoscopique, revenait assez rapidement à la normale. Quant à l'équilibre chimique, il restait assez invariable pour

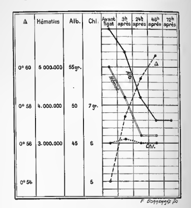


Fig. 4. — Composition du sang après la ligature du pédicule des reins.

A la suite de la ligature, on constate, dans un volume donné de sang, l'accroissement de la concentration moléculaire (Δ), la diminution des hématies, indice d'une augmentation de la masse du sang, la diminution parallèle des albumines, et fixité des chlorures.

le chlorure de sodium, et se modifiait pour les autres substances dans des limites restreintes et pendant un temps assez court.

Ces phénomènes de régulation ne pouvaient se produire que grâce à la mise en jeu *d'actes régulateurs* : l'un est l'augmentation de la masse sanguine, c'est-à-dire la dilution du sang; les autres consistent dans l'hypersécrétion lymphatique, la rétention interstitielle et l'œdème.

Actes régulateurs. La dilution du sang (62-68).

L'augmentation dans le sang du nombre des molécules

salines n'entraine qu'une hyperconcentration très passagère : très rapidement on constate un accroissement de la masse générale du sang ; ce qui permet de supposer que toute molécule en excès ne peut rester dans le milieu sanguin que grâce à une quantité proportionnelle d'eau de dilution : aussi avons-nous vu dans toutes nos expériences s'abaisser le chiffre des hématies et le taux de l'albumine totale, indices certains de l'augmentation du liquide intravasculaire. La *dilution* est donc un des actes régulateurs les plus évidents.

Hypersécrétions lymphatiques, rétentions, œdèmes.

On comprend que de cette dilution résulte une *pléthore* dont le systéme circulatoire cherche à se débarrasser. Nous avons étudié alors, non pas la lymphe comme Cohnstein, mais bien les tissus eux-mêmes, le liquide des espaces conjonctifs, en un mot les *liquides interstitiels*, et nous avons vu, par des dosages multiples que la rétention se faisait dans l'intimité même des tissus et que le système de la circulation interstitielle subissait des variations évidentes : rétention de molécules salines et rétention d'une quantité d'eau proportionnelle au nombre des molécules accumulées.

Ces phénoménes de régulation ne représentent pas autre chose que l'*œdème*, tantôt perceptible à l'œil nu, tantôt décelable par l'analyse chimique des tissus ou par l'examen microscopique (œdème histologique, ainsi que nous l'avons appelé). Nous reviendrons sur cette question au chapitre suivant, et montrerons en quoi ces données expérimentales nous ont servi pour édifier une pathogénie nouvelle de l'œdéme.

Conception de la sécrétion lymphatique (69).

Devant ces phénoménes de régulations et de suppléance on est en droit de concevoir la lymphe interstitielle, comme le produit de sécrétion d'une véritable glande, constituée par une série de petits systémes glandulaires, et représentant dans leur ensemble un véritable appareil d'excrétion intersti-

tielle. Le capillaire sanguin, la fente lymphatique qui l'environne constituent comme un appareil glomérulaire des tissus.

Cet appareil fonctionne seul chez les animaux inférieurs. Au fur et à mesure du perfectionnement de l'être, tous ces systèmes se sont branchés sur des voies d'excrétion plus considérables, et un organe spécial, le rein, chargé de résumer l'excrétion de tout l'organisme, s'est différencié.

La fonction d'excrétion s'accomplit donc à la fois pour chaque organe dans les tissus, et pour tout l'organisme dans le rein.

L'élimination de déchets se fait en deux étapes : une étape interstitielle et une étape rénale; la lymphe est donc le liquide d'élimination de chaque tissu, comme l'urine est le liquide d'élimination de tout l'organisme, et l'extrême complexité du fonctionnement du rein ne fait qu'achever la sélection des produits commencée dans les tissus.

La synergie fonctionnelle des actes de la sécrétion lymphatique et des actes de la sécrétion rénale est d'ailleurs manifeste, et nous voyons toujours à l'état normal les variations de l'une retentir par l'intermédiaire du sang sur le fonctionnement de l'autre.

Ainsi se trouve constitué cet « équilibre rénolymphatique » sur lequel Koranyi avait déjà attiré l'attention, et qui assure dans l'organisme normal et pathologique le fonctionnement de l'appareil d'élimination.

Études cliniques (65).

Nous transportant sur le terrain clinique nous avons vérifié l'exactitude de ces constatations, dans un assez grand nombre d'états pathologiques, spontanés ou provoqués. La saignée nous a donné chez l'homme des résultats absolument comparables à ceux qu'elle nous avait donnés chez l'animal. Elle nous a montré la fixité du chlorure de sodium mais l'abaissement parallèle des hématies, de l'hémoglobine et de l'albu-

mine totale. Cet abaissement résulte du rétablissement de la masse liquide du sang par de l'eau chlorurée isotonique.

Nous devons rapprocher de la saignée sanguine la *saignée séreuse*, c'est-à-dire la soustraction, par un épanchement abondant et rapidement formé, d'une certaine quantité de sérosité que les examens chimiques montrent composée d'eau, de chlorure de sodium et d'albumine. Mais il se produit au contraire dans ces cas une hyperglobulie notable, un véritable épaississement du sang que MM. Gilbert et Garnier avaient signalé sous le nom d'anémie séreuse.

Nous avons étudié les variations de l'équilibre physico-chimique du sang chez des malades infectés, asystoliques, chez des anuriques, chez des néphrétiques. Les chiffres que nous avons constatés se rapprochent de ceux que nous avons obtenus chez l'animal. Ils permettent de conclure dans tous ces états à des rétentions moléculaires variables, mais constantes, de chlorure de sodium, d'urée et même de phosphates qui se localisent tout d'abord dans le sang, et qui se répartissent ultérieurement dans les tissus.

Épreuve des chlorures (29-46).

Pour bien mettre en évidence ce phénomène de répartition, nous avons fait ingérer à nos malades du sel marin à la dose de 10 grammes. Nous avons désigné ce procédé sous le nom d' « épreuve des chlorures ». Nous avons constaté des élévations passagères dans le sang du chlorure de sodium, puis la dilution du sang, proportionnelle à la dose de sel ingérée; enfin l'augmentation du sel dans les tissus et sa dilution encore proportionnelle dans les liquides interstitiels normaux, ou dans les liquides pathologiques (pleurésie, ascite et œdème).

Pathogénie de l'œdème. Rôle des substances salines et du chlorure de sodium (29-30-36, 88-89).

C'est à la suite de ces recherches que nous avons été amenés, avec M. Achard, à une conception pathogénique de

l'œdème un peu différente de celles qui avaient été proposées avant nous : l'œdème nous est apparu comme le *résultat de l'accumulation dans les tissus d'un excès de molécules salines*, et par molécules salines nous entendions non seulement le chlorure de sodium dont nous nous étions servis pour nos expériences, mais toutes les substances stables à tension osmotique élevée.

Notre théorie a reçu confirmation des recherches de M. Widal et de ses élèves, mais, dans leurs études si complètes, ces auteurs ont fait jouer au Na Cl un rôle prédominant et exclusif, que nous avons peine à admettre.

L'œdème se produit d'ailleurs non seulement au cours des néphrites, et surtout des néphrites épithéliales, mais encore au cours de l'asystolie et des maladies infectieuses. Nous avons vérifié l'exactitude de la proposition de M. Chauffard, à savoir qu'une injection salée faite à un infecté peut entraîner de l'œdème. L'ingestion de sel par un asystolique ou un infecté augmente la quantité des liquides épanchés (pleurésie, hydrothorax, ascite), le sel ne pouvant s'accumuler dans les espaces lymphatiques que grâce à une quantité proportionnelle d'eau de dilution.

Nous n'insisterons pas sur la portée pratique de ces constatations qui sont comme la base physiologique de la cure de déchloruration si magistralement préconisée par Widal.

Œdème histologique (62).

L'hydratation des tissus peut exister et ne point être perceptible à la vue. Dans la plupart des maladies infectieuses et dans l'asystolie, le poids des malades s'élève parfois de plusieurs kilogrammes avant que l'œdème puisse être constaté. C'est à ces cas que correspond la description que nous avons faite de l'œdème histologique, et c'est à eux que M. Widal a réservé au cours des néphrites le nom de préœdème.

Œdème par ingestion excessive d'eau (88-89).

Dans les cas que nous venons de considérer, l'hydratation des tissus est la conséquence de la rétention saline. Par un mécanisme que nous nous sommes efforcés de mettre en évidence, l'accumulation de molécules s'accompagne d'une rétention proportionnelle d'eau de dilution. Mais la rétention de l'eau peut se produire du fait simple d'un obstacle à son élimination normale. Il est un certain nombre d'observations où des malades ont fait de l'œdème des membres inférieurs au cours des maladies, grâce à l'absorption intempestive de liquides non salés ou de tisanes. Nous avons pu observer de ces faits dans l'asystolie, dans la fièvre typhoïde, et pu mettre ainsi en évidence l'influence hydropigéne de l'ingestion immodérée d'eau.

L'origine de l'œdème n'est pas exclusivement rénale (70).

On a discuté la question de savoir si, dans tous ces cas de rétention, la glande rénale jouait le rôle prédominant. Frappé de l'existence de rétention chlorurée dans les néphrites épithéliales, M. Widal a localisé dans le rein la cause de la rétention chlorurée. Avec M. Achard nous avons fait intervenir un facteur interstitiel en nous appuyant sur nos expériences personnelles et sur des observations cliniques indiscutables; nous avons localisé dans les tissus, c'est-à-dire en dehors du rein, la cause même de ces rétentions. Des expériences ultérieures de Castaigne ont confirmé notre manière de voir. Tantôt il s'agit d'un trouble circulatoire, c'est-à-dire d'une augmentation de pression interstitielle, tantôt d'un trouble nerveux, tous phénoménes qui permettent l'exosmose et gênent la résorption interstitielle; tantôt enfin, il s'agit d'une accumulation de substances toxiques ou de produits à grosse molécule, qu'une quantité d'eau salée plus ou moins considérable vient diluer et peut être neutraliser dans les tissus.

L'œdème peut être dû à une lésion des cellules des tissus (70-90).

Il s'agit dans ces diverses variétés d'œdèmes, d'œdèmes en quelque sorte libérateurs, en ce sens qu'ils soustraient au sang l'excès de substances qui l'encombrent. Dans un article sur les hypersécrétions lymphatiques, nous avons mis en relief une autre variété pathogénique : l'œdème que nous appellerons spoliateur, c'est-à-dire celui qui, dans le cas de lésions véritables des tissus, entraîne une rétention hydro-chlorurée, en quelque sorte primitive. Il nous a semblé que l'œdème de certaines néphrites subaiguës ressortait à cette pathogénie. Il résulte à notre sens, d'une altération des cellules filtrantes et se montre comme la détermination du poison sur les capillaires interstitiels, comme la conséquence d'une capillarité primitive, et par suite le pendant de la glomérulo-néphrite.

Aussi avons-nous soutenu avec M. Laubry que dans bien des cas le chlorure de sodium n'était que le témoin de la rétention et que s'il était nécessaire à la formation de l'œdème il n'en était pas toujours directement la cause.

S'il existe donc des œdèmes osmotiques, il existe aussi des œdèmes par lésions directes des cellules et éléments filtrants des tissus qui laissent passer l'eau chlorurée comme des filtres percés.

Autres accidents produits par la rétention (62).

L'œdème n'est pas le seul accident que puisse entraîner la rétention moléculaire au cours des maladies. La surcharge peut déterminer la dyspnée que nous avons observée chez les asystoliques à la suite d'ingestions de 10 grammes de chlorure de sodium. Chez les enfants nous avons vu survenir des vomissements abondants. Chez certains cardiaques, nous avons signalé des troubles corticaux qu'ont d'ailleurs également constatés MM. Merklen et Heitz ; c'est, interprétés de façon un peu différente, les troubles pléthoriques indiqués par Andral dans quelques observations.

Hypertension oculaire (45-85, *et thèse de Cantonnet*, 1905).

Avec M. Achard nous avons vu passer le ferrocyanure dans l'humeur aqueuse en cas d'obstacle à l'élimination rénale. M. Cantonnet et nous-même avons étudié l'influence des surcharges moléculaires du sang sur les milieux de l'œil et constaté que l'hypertension oculaire en était fréquemment la conséquence. M. Cantonnet, sur notre conseil, a consacré sa thèse à cette étude et en a tiré quelques indications thérapeutiques intéressantes.

Hypertension artérielle (62).

Il nous a semblé que la pléthore était chez les brightiques et les diabétiques même une des causes de l'hypertension artérielle.

Les recherches de Mayor ont fait voir parallèlement l'influence excitante de certains sels sur les vaisseaux et la tension artérielle, et apporté ainsi une certaine confirmation à notre théorie. M. Ambard, attribuant au chlorure de sodium la part prépondérante dans cette hypertension, a montré dans un intéressant travail l'action hypotensive de la déchloruration.

Lésions cellulaires consécutives à la rétention moléculaire. Tonolyse et toxolyse (82).

Il ne s'agit dans tous ces cas que de troubles mécaniques, les sels n'exerçant leur action nocive qu'au point de vue purement physique. Les éléments cellulaires, obligés à une déshydratation permanente pour diluer les substances qui s'accumulent autour d'eux, présentent des altérations plus ou moins durables (tonolyse). MM. Achard et Paisseau ont insisté ultérieurement sur ces lésions. Mais il est de ces substances qui exercent sur les cellules une action toxique véritable et parmi elles l'urée occupe la première place. Avec M. Achard nous avons pu constater que des éléments cellu-

laires plongés dans des solutions d'urée, même isotoniques, s'altéraient en quelques minutes alors que le sulfate de soude, le sulfate de magnésie, le chlorure de sodium déterminaient des altérations extrêmement faibles.

Élimination glandulaire supplémentaire (65).

Telles sont les conséquences principales de la rétention moléculaire au cours des maladies. Nous ne ferons que rappeler que l'élimination de quelques-unes des substances retenues peut se faire par d'autres émonctoires que la glande rénale et qu'un grand nombre, tels que le sucre, le glycogéne, sont détruites par le tissu musculaire et par le foie, d'autres sont éliminées par le foie et par l'intestin.

Les phénomènes critiques (62).

Lorsque cesse la rétention, lorsque les tissus rejettent dans le sang et de là dans l'urine les matériaux accumulés durant la maladie, on voit apparaître un certain nombre de phénoménes auxquels on est convenu de donner le nom de phénoménes critiques. Nous nous sommes attaché particulièrement à l'étude des phénoménes critiques hématologiques et urinaires.

Phénomènes hématologiques précritiques (102).

Dans les maladies infectieuses et dans l'asystolie non œdémateuse, le phénoméne critique hématologique le plus net est la *dilution sanguine*. En même temps se produisent l'augmentation de l'urée, l'hyperconcentration passagére, et surtout la diminution de l'albumine et des hématies, qui sont comme la signature de la dilution. Il est bien évident que ces phénoménes de dilution sont au maximum dans les asystolies œdémateuses, et nous avons démontré que l'abaissement de l'albumine pouvait atteindre 12 à 15 grammes et celui des hématies un million et demi à deux millions.

On pourrait désigner ces phénomènes sous le nom de phénomènes *hématologiques précritiques* ou de *crises hématiques*,

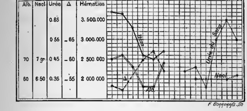


Fig. 5. — Phénomènes hématologiques précritiques dans une pneumonie.

ainsi que nous les avons intitulés dans une leçon faite à l'Hôtel-Dieu, puisqu'ils précèdent en général la crise urinaire.

Dans un travail sur la « Dilution sanguine et la polyurie »

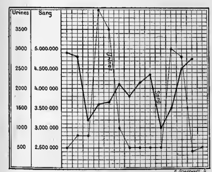


Fig. 6. — Courbes inverses du nombre des hématies et des urines dans une asystolie mitrale avec polyurie et rachute.

(68), nous avons fait voir dans quelles limites l'étape sanguine pouvait précéder l'étape urinaire de la crise.

La crise urinaire est surtout chlorurique (63-68).

Quant à la crise urinaire, elle permet l'élimination des matériaux que le sang apporte à la glande rénale, c'est-à-dire l'acide urique, l'urée, les produits toxiques, les phosphates et surtout les chlorures. Sans entrer dans le détail de cette crise, que M. Laubry a étudiée avec soin dans une thèse qui fait suite à la nôtre, nous avons mis en évidence ce fait que le chlorure de sodium dont la rétention est si particulière au cours des états morbides, était la principale des substances éliminées dans cette période et que le taux du chlorure éliminé représentait presque exactement le *coefficient de la rétention*, aussi bien chez les infectés que chez les asystoliques.

Élimination critique de substances introduites artificiellement dans l'organisme (63).

Un phénomène prouve bien que la crise urinaire est une crise de rétention. Si l'on donne à des malades atteints d'asystolie ou de maladie infectieuse, quotidiennement, des doses de 5 c. gr. de bleu de méthylène ou de 1 gr. d'iodure on voit que le taux d'élimination reste inférieur à la normale et que, par conséquent, il reste pour le bleu et l'iodure, substances artificielles, une rétention notable. Lorsque survient la crise, tout le bleu accumulé s'élimine et la quantité totale rendue par le malade peut atteindre en 24 heures 40 millig. au lieu de 25, chiffre normal.

La crise artificielle de bleu de méthylène est contemporaine de la crise d'urée et précède la crise chlorurique.

Pathogénie de quelques polyuries (68).

Ces études nous ont permis d'aborder la pathogénie des polyuries. Nous avons cru pouvoir soutenir que la plupart des polyuries étaient la conséquence de l'hyperconcentration du sang et de sa dilution plus ou moins considérable. Si la dilu-

tion apparaît comme l'acte régulateur de l'équilibre physique du sang, la polyurie est l'acte régulateur de l'augmentation de la masse sanguine.

Il en est ainsi des polyuries critiques qui terminent les maladies infectieuses et l'asystolie : il en est souvent de même des polyuries médicamenteuses. Il en est de même de la polyurie diabétique et aussi de la polyurie des brightiques, mais le brightique se trouve dans un véritable cercle vicieux; la dilution du sang étant chez lui permanente, la polyurie est continuellement nécessaire au rétablissement du volume normal, mais le rein ne laisse souvent passer que l'eau; aussi la rétention moléculaire persiste-t-elle et la dilution se produit-elle de nouveau. L'anémie globulaire des brightiques traduit cette dilution et la soif la permet. Nous avons donc isolé du groupe très vaste des polyuries celles où le rein, obéissant à la poussée sanguine, est en quelque sorte passif et joue le même rôle régulateur de la composition, de l'équilibre et du volume du sang qu'il joue à l'état normal.

M. le professeur Dieulafoy a bien voulu rappeler ces données dans ses études sur l'asystolie, et M. Castaigne dans son travail sur les polyuries du *Manuel des maladies des reins* du professeur Debove.

CRYOSCOPIE DES HUMEURS

La cryoscopie est un des procédés les plus pratiques pour étudier les variations de la concentration moléculaire de diverses solutions. La simplicité de la technique qu'un grand nombre d'auteurs avaient vulgarisée nous a conduit à utiliser fréquemment la cryoscopie dans l'étude du mécanisme régulateur de la composition du sang.

Nous ne reviendrons pas sur les détails de cette étude, que nous avons déjà donnés plus haut, mais nous en rappellerons quelques points principaux. A part de rares exceptions, la

concentration moléculaire du sérum sanguin reste, elle aussi, remarquablement fixe, et il nous a semblé que les chiffres rapportés par beaucoup d'auteurs dans les néphrites, les asystolies, les maladies infectieuses et le diabète étaient souvent exagérés. Cette constance peut paraître paradoxale, mais les notions de régulation sanguine que nous avons contribué à préciser permettent de l'expliquer suffisamment. La dilution du sang sert en quelque sorte à équilibrer cette concentration.

Le sérum.

Il est pourtant de ces cas où l'on constate, momentanément il est vrai, des points de concentration assez bas. Dans l'imperméabilité rénale brusque, chez l'homme ou chez l'animal le Δ peut atteindre — 0,72 et 0,74; au début de la convalescence des maladies infectieuses, alors que les tissus rejettent dans le sang les substances infectieuses accumulées, l'hyperconcentration est de règle, comme nous l'avons vu avec M. Achard. Chez le diabétique qui ne boit pas à sa soif, le Δ s'abaisse jusqu'à ce que le malade ait absorbé l'eau nécessaire au rétablissement de l'équilibre osmotique. Comme l'a bien vu M. Mayer, la soif est ici véritablement providentielle et exprime en quelque sorte le besoin général des tissus de l'organisme.

Liquides pleuraux. Liquide céphalo-rachidien. Liquide d'œdème (33-34-36-38).

Nous avons étudié la cryoscopie des autres liquides de l'organisme : liquide céphalo-rachidien, épanchements pleuraux, péritonéaux, articulaires et œdémateux, urines. Avec MM. Achard et Laubry nous avons donné le résultat de nombreux examens de liquide *céphalo-rachidien* dans les états les plus divers. Le Δ nous a paru osciller autour de — 0.56 ou 0.57, c'est-à-dire n'être pas très différent de celui du sang. La diminution de la concentration moléculaire n'est peut-être pas dans les méningites tuberculeuses aussi constante que semblaient le faire supposer les recherches de MM. Widal,

Sicard et Monod. Dans tous ces cas d'ailleurs on trouve surtout du Na Cl dans le liquide céphalo-rachidien, entre 6 et 7 grammes. Nous avons vu ce Na Cl augmenter de 10 grammes de chlorure de sodium chez l'homme à l'état pathologique à la suite d'ingestion.

La cryoscopie des liquides ascitiques est peu intéressante. Celle des pleurésies nous a arrêté quelque peu. Nous avons vu que la concentration moléculaire du liquide *pleural* était plus considérable dans les épanchements septiques que dans les épanchements tuberculeux et que les modifications de cette concentration imprimées par l'absorption de Na Cl étaient évidentes mais passagères. Enfin, nous avons mis en relief ce fait qu'il n'y avait aucun rapport précis entre les variations de la concentration d'un liquide pleural et sa marche croissante ou décroissante.

Le liquide d'*œdème* (62) présente une concentration d'après nos recherches, confirmées d'ailleurs par celles de Baylac et de Rouslacroix, toujours inférieure à celle du sérum sanguin. On y trouve surtout du Na Cl, fort peu d'autres substances, et chez le diabétique même, contrairement à ce qui se passe pour le liquide pleural, le liquide d'œdème ne contient pas de sucre.

A la suite de l'absorption de chlorure de sodium tous ces liquides gardent une concentration assez identique, bien que le Na Cl s'y accumule en proportion considérable. Cet équilibre physique ne peut se produire que grâce à la dilution du sel introduit et, par suite, à l'augmentation du liquide accumulé.

Urines (62).

La cryoscopie des urines ne nous a pas paru donner de résultats très différents de ceux publiés par MM. Claude et Balthazard, Bernard, etc. Nous avons pourtant fait à ce sujet quelques réserves avec M. Achard, et M. Brault s'y est associé dans son article du traité de Charcot-Bouchard. Nous rappellerons la faible concentration des urines des brightiques

imperméables et la concentration relativement considérable de celles des asystoliques et des infectés.

Assez intéressants sont les renseignements que nous a donné au sujet des échanges *intestinaux* l'étude cryoscopique de certains purgatifs salins à action osmotique. Mais ces recherches trouveront place dans le chapitre consacré à l'intestin.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDES SUR LES CAPSULES SURRÉNALES

MALADIES DES GLANDES SURRÉNALES

Exception faite de la maladie d'Addison, ou pour dire plus exactement, de la tuberculose capsulaire, l'étude des capsules surrénales est restée pendant longtemps dans le domaine de la physiologie ou de l'anatomie comparée.

Avec M. Oppenheim, qui leur a consacré ultérieurement sa thèse, nous avons étudié les lésions de ces glandes au cours des infections et des maladies aiguës.

Lésions des glandes surrénales dans quelques infections et intoxications expérimentales (31).

La plupart des modifications du parenchyme capsulaire pouvant être rattachées dans un grand nombre de cas à l'altération cadavérique, nous avons eu d'abord recours à l'expérimentation chez l'animal pour déterminer, si possible, des lésions caractéristiques et en quelque sorte schématiques, dont nous pourrions ultérieurement rapprocher les lésions des glandes humaines.

Nous ne prétendons d'ailleurs pas avoir été les premiers à poursuivre cette étude. Dès 1898, Roux et Yersin, dans leurs belles recherches sur la diphtérie, ont signalé la congestion intense des surrénales au cours de l'intoxication diphtérique expérimentale chez le cobaye; MM. Charrin et Langlois ont étudié les lésions qu'on y trouve au cours de l'infection

pyocyanique; M. Roger, celles de l'infection pneumobacillaire; enfin, M. Pettit, dans sa thèse, a apporté également une importante contribution à cette étude.

Les examens que nous avons faits chez le cobaye normal nous ont permis de préciser l'histologie de la glande, et de mettre en relief une constatation que d'autres auteurs ont ultérieurement confirmée et précisée, à savoir la richesse de la surrénale normale en substances grasses, et l'impossibilité où se trouve dans la majorité des cas l'expérimentateur pour affirmer l'existence d'une dégénérescence graisseuse de la glande.

Nous avons injecté 34 animaux : 16 avec de la toxine diphtérique, 4 avec du pneumobacille, 6 avec de la toxine tétanique virulente, 8 avec du charbon. Il nous a paru que les lésions observées après des temps variables étaient constantes, qu'il s'agisse de diphtérie, de tétanos, de charbon, de pneumobacillose :

Elles se rencontrent à des degrés très variables avec la virulence plutôt qu'avec la nature de l'agent infectieux.

Elles sont surtout congestives, puis hémorragiques, avec rupture capillaire. Quand la congestion existe seule, on peut se demander si elle n'est pas l'indice de la suractivité fonctionnelle de l'organe, plutôt qne d'une lésion vraie.

Ces congestions sont constantes dans les quatre séries d'expériences; elles se présentent au maximum dans la diphtérie et l'infection pneumobacillaire, mais sont moindres dans le tétanos et le charbon.

Les lésions diapédétiques sont diffuses ou localisées. Presque toujours constituée par des polynucléaires qui font irruption hors des vaisseaux sanguins, la diapédèse ne produit pas de *nodules infectieux au sens propre du mot, mais des amas de cellules migratrices sans organisation.*

Ces foyers leucocytiques, peut-être, dans certains cas, ces abcès, nous ont paru surtout fréquents dans les infections aiguës de courte durée, plus rares dans les cas suraigus.

La diphtérie est encore de toutes les infections celle où on les rencontre le plus fréquemment. Ils sont rares dans le tétanos, la pneumobacillose et même le charbon.

Le tissu conjonctif nous a paru, dans la plupart des cas, encombré de cellules migratrices polynucléaires. Dans le charbon seul nous avons noté un véritable *œdème* écartant les mailles du tissu.

Les lésions cellulaires sont très fréquentes. Au maximum encore dans la diphtérie, elles sont rares dans les autres infections.

Elles portent rarement sur toutes les zones et cellules de la glande.

En général, elles sont limitées, se disposent en foyers né-

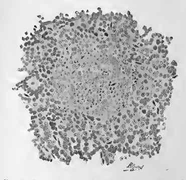


Fig. 7. — Ilot nécrotique, vu à un fort grossissement. Envahissement polynucléaire

crotiques plus ou moins étendus et occupent la zone réticulée et fasciculée interne (zone des tubes radiés).

La couche glomérulaire est le plus souvent intacte. Elle est le plus souvent l'*ultimum moriens* de la glande.

Un certain nombre de nos animaux avaient été privés, par la décapsulation, d'une de leurs glandes surrénales, 15 jours avant l'injection de substances toxiques ou microbiennes. La glande restante était plus volumineuse et, en général, plus malade que celles des témoins. Ce fait mérite d'être mis en évidence, et a été également constaté par M. Charrin.

Lésions des surrénales dans quelques maladies aiguës (40).

Les quelques lésions principales que nous avait indiquées l'étude des surrénales au cours des infections expérimentales se retrouvent dans les maladies infectieuses aiguës.



Fig. 8. — Hémorragie capsulaire dans la diphtérie. L'hémorragie occupe les zones réticulée et fasciculée. La couche glomérulaire est respectée (oculaire compensateur; objectif 4; Stiassnie).

Avec M. Oppenheim nous les avons recherchées dans la pneumonie, la bronchopneumonie, la fièvre typhoïde, la dysenterie, les streptococcies, le tétanos, la diphtérie.

Les éléments nobles de la glande nous ont paru très altérés au cours de la diphtérie toxique et infiniment moins malades dans les autres infections.

Mais si les agents infectieux et toxiques de ces diverses maladies respectent souvent la cellule glandulaire, ils n'en parviennent pas moins à détruire partiellement la glande dans un grand nombre de cas par le processus de l'hémorragie. Les *raptus* sanguins que nous avons signalés dans une forte proportion de nos observations arrivent quelquefois à détruire, par compression et par dilacération, la presque totalité des trabécules et la capsule se trouve ainsi réduite à une coque glomérulaire entourant un magma sanguin au milieu duquel nagent, détachées de leur base d'im-

plantation, des cellules qui ont perdu toute vitalité. On comprend que dans des organes ainsi transformés la fonction est troublée tout autant que s'il y avait dégénérescence primitive des éléments glandulaires (fig. 8).

En dehors de ces lésions cellulaires et vasculaires l'infection détermine d'une manière à peu près constante une réaction leucocytique locale au niveau des capsules surrénales. Cette réaction se manifeste tout d'abord par une diapédèse diffuse d'éléments polynucléaires sortis des vaisseaux sanguins; mais cette diapédèse polynucléaire ne se rencontre que dans les lésions aiguës de la glande et constitue, à proprement parler, des abcès.

Les nodules infectieux vrais se rencontrent dans les infections prolongées, pneumonie, variole, fièvre typhoïde. Ils sont constitués par des lymphocytes, quelques plasmazellen, de rares mononucléaires, et nous n'avons jamais vu de mononucléaires granuleux. Ces lésions ne varient pas avec la nature de l'infection en cause.

La *sclérose* péricapsulaire, corticale ou centrale de la glande est surtout imputable, croyons-nous aux maladies ou irritations antérieures.

Ces trois catégories de lésions aiguës, subaiguës et chroniques caractérisent le groupe nouveau des *surrénalites*, et il appartenait dorénavant à la clinique de préciser quel pouvait être le rôle de ces surrénalites dans l'évolution des maladies infectieuses dont elles ne sont qu'une détermination, et quels symptômes plus ou moins précis pouvaient en être l'expression clinique. C'est à cette étude que MM. Sergent et Bernard avaient consacré une partie de leurs travaux. Nous y avons apporté quelques recherches personnelles.

Hémorragies ~~normales~~ surrénals et surrénalites (101-106 *et Thèse de Neboux*, 1905).

Avec M. Oppenheim nous avons tenté d'esquisser dans le manuel de médecine du professeur Debove les lésions anatomiques et les symptômes cliniques. Nous avons tout d'abord

décrit les *hémorragies surrénales*, qui constituent une des affections les plus fréquentes et les mieux étudiées et dont nous avons rappelé la constance au cours de toutes les affections hémorragiques, particulièrement le purpura; puis nous avons passé en revue les *surrénalites* aiguës, auxquelles on doit rapporter au cours des maladies certains symptômes tels que l'hypotension artérielle, la mort subite. Nous avons fait une étude aussi complète que possible des surrénalites fibreuses, corticales, médullaires, diffuses et des surrénalites hyperplasiques, nodulaires, pseudo-adénomateuses sur lesquelles M. Letulle avait insisté. Nous avons consacré quelques pages aux *dégénérescences* telle que la dégénérescence pigmentaire, dont la localisation se fait presque exclusivement dans la couche glomérulaire, la dégénérescence amyloïde, qui est assez fréquente dans la tuberculose; nous avons étudié la capsule cardiaque et admis la possibilité d'une sclérose de la glande au cours des asystolies durables. Enfin la *syphilis surrénale* sous ses différentes formes, sclérose,

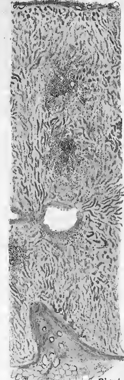


Fig. 9. — Variole. Péricapsulite et sclérose corticale. Infiltration des parois de la veine centrale; trois nodules infectieux composés de lymphocytes dans la zone fasciculée (oculaire compensateur; objectif 4, Stiassnie).

gommes, syphilis de l'adulte ou du nouveau-né, a fait l'objet d'un chapitre spécial où les documents anatomo-pathologiques étaient naturellement plus nombreux que les documents cliniques.

Ces différents chapitres sont pour la plupart des chapitres d'attente, mais la connaissance plus approfondie des lésions des surrénales permettra sans doute un jour de les compléter.

Maladie d'Addison (101).

L'histoire clinique et anatomique de la maladie d'Addison est sans contreditplus facile à écrire que celle des surrénalites. L'étiologie et l'anatomie pathologique en sont bien connues et le tableau clinique n'est plus à faire.

Pourtant nous avons cru devoir préciser certains symptômes qui n'avaient point suffisamment attiré l'attention.

Lésions sanguines (101-77).

Les lésions sanguines ont été toujours très discutées : il nous a semblé que l'anémie n'était pas aussi accentuée que le faisaient croire les travaux de MM. Hayem, Variot et nous nous sommes ralliés, d'après nos examens personnels, aux conclusions de Greenhow et de Tchirkoff, à savoir que le chiffre des hématies et de l'hémoglobine était en général assez élevé et voisin de la normale. Quant à la leucocytose, elle est modérée, mais la mononucléose est fréquente et l'éosinophilie peut être assez prononcée.

Asystolie addisonienne (109).

Dans un travail spécial nous avons rapporté quelques exemples de troubles asystoliques au cours de la tuberculose capsulaire et nous avons décrit le syndrome asystolique de la maladie d'Addison, l'asystolie addisonnienne, caractérisé par l'hypotension, les congestions passives, l'oligurie, les œdèmes, tous phénomènes curables, au moins momentanément, par la médication opothérapique.

Réalisations expérimentales de l'insuffisance capsulaire (64-65-66).

Dans toutes les affections des glandes surrénales il existe deux ordres de symptômes : les symptômes capsulaires et les signes d'emprunt.

La clinique est le plus souvent impuissante à préciser leur origine, qui peut être d'ailleurs multiple et complexe : c'est ainsi que l'asthénie, l'hypotension de la tuberculose surrénale sont à la fois fonction de la localisation capsulaire et de la nature tuberculeuse de la lésion ; c'est ainsi que les phénomènes péritonéaux, l'état syncopal des hémorragies capsulaires peuvent être la conséquence de l'hémorragie et de la destruction de la glande.

Dans plusieurs notes successives nous nous sommes efforcés d'extraire du cortège symptomatique complexe des affections capsulaires le syndrome de l'insuffisance pure, sur lequel ont insisté en cliniqueMM. Sergent et Bernard.

Insuffisance capsulaire par injection directe de poisons (64).

Nous avons injecté dans les capsules surrénales des poisons nécrosants tels que l'acide chromique, l'alcool, nous avons procédé à leur destruction au fer rouge, mais dans tous ces cas nous n'avons obtenu que des signes d'insuffisance aiguë. Dans quelques cas nous avons réalisé une destruction partielle : la résistance de nos animaux s'est trouvée diminuée à des infections ou intoxications atténuées auxquelles résistaient les témoins, et nous avons vérifié ainsi l'existence d'une méiopragie surrénale latente que les recherches cliniques permettaient de pressentir.

Syndrôme surrénal chronique expérimental (65-66).

L'insuffisance chronique peut être obtenue facilement par l'injection intra-capsulaire des poisons caséifiants ou sclérosants du bacille tuberculeux, isolés par M. Auclair. Nos ani-

maux ont survécu et présenté dans un temps variant entre huit et vingt jours de l'amaigrissement, de l'asthénie, de l'inappétence, de la diarrhée, de l'hypothermie, c'est-à-dire le syndrome caractéristique d'une maladie d'Addison dont la mélanodermie était absente. A l'autopsie, les glandes surrénales étaient fibreuses ou caséeuses et les autres organes étaient intacts ou simplement congestionnés.

Nous ajouterons que ceux de ces animaux qui ont survécu ont succombé à des intoxications nouvelles extrêmement atténuées, et quelques-uns subitement. Il y a là une grande analogie avec ce que l'on observe dans les lésions latentes de la surrénale humaine.

Pathogénie de la mélanodermie (101).

Des symptômes de l'insuffisance capsulaire de l'homme un seul ne peut être réalisé expérimentalement chez l'animal : nous voulons parler de la mélanodermie. Aussi la pathogénie de la mélanodermie addisonnienne est-elle à cette heure encore fort discutée. Contre l'origine surrénale qui a été soutenue par Brown-Sequard, Nothnagel, Riehl, Duclos se dressent les observations assez nombreuses de destruction capsulaire complète ou d'agénésie congénitale sans mélanodermie. L'origine nerveuse à laquelle plusieurs auteurs se sont ralliés trouve en partie confirmation dans les observations de Semnola, de Raymond, de Brault et Perruchet, dans lesquelles la pigmentation apparut par simple compression ou destruction des filets du sympathique péricapsulaire.

Nous avons cru devoir nous prononcer pour une *théorie mixte*. Nous admettons l'influence du sympathique sur la pigmentation, mais nous croyons que la sécrétion surrénale est l'excitant normal et nécessaire du système nerveux dans son œuvre de régulation pigmentaire.

Cette théorie permet d'expliquer les faits actuellement assez nombreux et que nous avons observés nous-même, de régression de la mélanodermie addisonnienne sous l'influence de l'opothérapie surrénale.

L'ADRÉNALINE ET L'EXTRAIT CAPSULAIRE

Action de l'adrénaline sur le sang (74-75-77). Hypoglobulie.

La capsule surrénale sécrète une substance tonique du système nerveux, la lécithine, dont la production est presque exclusivement limitée à la couche sous-glomérulaire de la glande, et une substance vasotonique et vasoconstrictive, l'adrénaline, isolée par Takamine et produite en grande partie par la substance médullaire. Nous ignorons le rôle et la sécrétion de la couche glomérulaire.

Les premières recherches expérimentales concernant l'adrénaline ont été faites par MM. Bouchard et Claude, MM. Carnot et Josserand, mais elles n'ont mis en lumière que l'œdème pulmonaire, la vasoconstriction énergique et la glycosurie. Avec M. Crouzon nous avons étudié l'action de l'adrénaline sur un grand nombre de lapins et porté particulièrement notre attention sur les modifications sanguines, vasculaires et hématopoiétiques.

Il nous a semblé que l'hyperglycémie était constante et non toujours proportionnelle à la diminution du glycogène hépatique. De plus, l'abaissement du pouvoir fermentescible du sang vis-à-vis de l'amidon et de la monobutyrine est à peu près constant.

Quant à l'action de l'adrénaline sur les hématies, elle est extrêmement considérable. L'adrénaline est un produit *anémiant* : elle abaisse de 4 à 1 200 000 éléments le chiffre de globules rouges aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

Les globules blancs s'élèvent parallèlement à 12, 15 et 20 000, et au moins dans les premières injections l'augmentation porte sur les polynucléaires.

L'examen des organes hématopoiétiques montre une augmentation des myélocytes médullaires et surtout des macrophages de la rate. La pulpe splénique est remplie de cellules chargées de pigment ferrugineux : la rate présente le

type des rates hémolytiques. L'adrénaline semble donc agir en excitant le pouvoir hématophage de la rate.

Vaccination (77).

Les animaux s'accoutument à l'adrénaline, et au bout d'un mois, après 7 ou 8 injections croissantes, un lapin peut recevoir jusqu'à 1 milligramme et demi pour 2 kilogrammes de poids. Cette accoutumance est attestée par une hypoglobulie

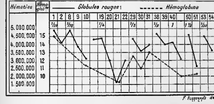


Fig. 10. — Hypoglobulie consécutive à des injections croissantes d'adrénaline chez le lapin.

moindre (fig. 10) et par une leucocytose très différente ; la *mononucléose très intense*, remplace la polynucléose des premières injections.

Ces résultats sont importants à considérer et permettent d'établir un rapport entre la mononucléose et l'immunité (fig. 1).

Ajoutons que ces effets de l'adrénaline sont tout à fait inverses de ceux que l'on obtient avec le suc thyroïdien et qu'ainsi la glande surrénale se montre antagoniste de la thyroïde, non seulement au point de vue de son action sur le système circulatoire, mais aussi de son action sur l'équilibre hématique.

Adrénaline et athérome (76).

L'action énergique de l'adrénaline sur les vaisseaux peut assez rapidement entraîner des lésions graves. Presque

simultanément, avec M. Josué, nous avons en effet constaté que l'adrénaline pouvait déterminer chez le lapin de l'athérome, des anévrismes aortiques et même, croyons-nous, des lésions d'infarctus dans un grand nombre d'organes (cœur, reins). L'athérome porte sur la *tunique moyenne* et se localise presque exclusivement sur la portion thoracique et abdominale de l'aorte.

Les recherches de Josué et les notres ont été confirmées dans une série de travaux de Ziegler, de Josserand, de Baylac, de Marini, de Boveri, de Lissauer. On a discuté sur le mécanisme de cet athérome adrénalinique : nous avons soutenu, contrairement à Josué, qu'il n'est pas dû à l'hypertension, facteur mécanique, mais à l'action directe de l'adrénaline sur la tunique moyenne, facteur toxique.

Nous ne doutons pas que l'on puisse incriminer l'action de l'adrénaline dans certains athéromes humains très étendus observés chez les malades traités pendant longtemps par la médication surrénale. Nous avons publié l'observation d'une addisonienne dont l'autopsie nous montra une calcification artérielle énorme et un œdème chronique du poumon après 50 jours de traitement et l'absorption sous-cutanée de 50 milligrammes. Mais nous ne croyons pas devoir nous rallier à la théorie de Josué à savoir que la plupart des cas d'athérome humain sont d'origine surrénale. Nous avons discuté cette théorie un peu exclusive dans un travail récent que nous analyserons plus loin.

Effets thérapeutiques de l'adrénaline (71-78).

Malgré les accidents expérimentaux, l'adrénaline est un médicament puissant. Elle ralentit les battements du cœur et nous l'avons utilisée dans des cas de tachycardie grave qui furent améliorés ; elle détermine une vaso-constriction intense et nous l'avons utilisée encore, après d'autres, dans des hémorragies rebelles voire, avec Crouzon, dans un cas de purpura hémorragique grave. Ce procédé thérapeutique a été employé en Italie et en Allemagne avec succès.

Dans la maladie d'Addison l'adrénaline diminue l'asthénie, l'hypotension, elle atténue notablement la pigmentation, ainsi que nous nous en sommes assuré dans 3 cas. Il est possible qu'elle aide à la régénération des parties intactes de la glande car nous avons pu vérifier chez l'animal l'hypertrophie notable des surrénales sous l'influence de l'adrénaline.

Tous ces résultats ont été réunis dans un petit livre publié avec Oppenheim sur la médication surrénale.

TROISIÈME PARTIE

GLYCOGÉNIE ET ADIPOGÉNIE

GLYGOGÉNIE ANIMALE

Depuis l'importante découverte de Claude Bernard, l'attention des auteurs a été exclusivement fixée sur la glycogénèse hépatique et musculaire, le foie et les muscles constituant pour la plupart des physiologistes les organes essentiels de la glycogénie animale, ceux du fonctionnement desquels dépend l'équilibre glycémiquc de l'organisme.

Répartition du glycogène dans les organes (24).

Il est parfaitement exact que chez l'adulte, la cellule hépatique et la fibre des muscles striés contiennent des proportions de glycogéne infiniment plus considérables que les autres cellules et les autres tissus, mais nous avons pu, avec M. Meillére, nous rendre compte que la matière glycogène pouvait être décelée à peu d'exceptions près dans tous les organes de l'individu.

Nous nous sommes servis parallélement de la liqueur de Brücke ou de l'acétate de zinc pour effectuer un dosage chimique rigoureux et de la gomme iodée aprés fixation immédiate par l'alcool pour effectuer la recherche histologique. Le foie nous a donné des chiffres de 8 pour 1000 chez le lapin, et 15 pour 1000 cnez le rat, les muscles 3 à 5 pour 1000, le cœur 2 à 3 pour 1000, etc

Dans tous les organes, le glycogène est intracellulaire; dans

le cœur, il est réparti dans les éléments sous-endocardiques et les piliers.

La teneur en glycogène du cœur augmente à la suite d'injections de sucre, d'amidon, dans les veines des animaux. Fait paradoxal, une injection intraveineuse de glycogène à 1 pour 100 le fait parfois disparaître.

Nous avons pu voir récemment que la cellule adipeuse était susceptible d'accumuler des granulations glycogéniques qu'elle transforme sans doute ultérieurement en graisse.

La glycogénie est une fonction cellulaire générale.

La signification de la glycogénie des organes est un peu différente aujourd'hui de ce qu'elle était au temps de Claude Bernard et de Pavy. Le rôle du glycogène ne se réduit pas à la formation du glycose ou tout au moins la formation du glycose est bien souvent un phénomène fatal, mais secondaire. Les travaux de Rouget et surtout de Brault ont fait sortir la question du domaine de la chimie physiologique pour la faire entrer dans celui de la biologie générale.

La glycogénie apparaît comme une fonction cellulaire très générale que possèdent à des degrés variables tous les tissus en voie de prolifération ou d'accroissement rapides. Cette conception peut être, ainsi que l'a fort bien indiqué M. Brault, érigée en loi véritable.

Nous avons d'ailleurs pu vérifier l'exactitude de cette loi dans une série de recherches.

Glycogène du placenta et des tissus de l'embryon (22).

Claude Bernard a montré l'extrême richesse des tissus de l'embryon en matière glycogène. Il y voyait une preuve du rôle joué par cette substance dans le développement de l'être vivant.

Avec M. Brault nous avons précisé, par des examens d'embryons d'âge différent, l'époque d'apparition du glycogène au

fur et à mesure du développement des divers tissus et organes. Il nous a semblé que le glycogéne marquait exactement pour chaque organe ou portion d'organe le moment de son développement le plus intense. C'est ainsi, par exemple, que les glomérules du rein se chargent de glycogène au 2e mois, l'uretère et les tubes sécréteurs au 3e et au 4e. Dans cette étude nous avons pu mettre en relief un phénomène intéressant, celui de la glycogénése extrêmement intense des plexus choroïdes dont le rôle dans le développement du cerveau apparaît ainsi considérable. Enfin, pour ce qui est des annexes de l'embryon, placenta, cordon ombilical, nous avons pu nous assurer que la glycogénèse placentaire, la glycogénése des cellules de la gélatine de Wharton ne dépassait guére l'époque où le placenta cesse de s'accroître, c'est-à-dire le 6e mois.

Glycogène des testicules (48).

Chez l'animal adulte, le glycogène, en dehors du foie et des muscles est surtout abondant dans le testicule, glande au niveau de laquelle la néoformation cellulaire est constante. Avec M. Esmonet, nous avons fait voir l'extrême richesse de la couche profonde des cellules spermatiques et mis ainsi en relief l'extrême activité proliférante de ces éléments. Le glycogéne, d'ailleurs, se rencontre encore dans le magma spermatique, mais disparaît du sperme dans les canaux excréteurs. Toute atteinte infectieuse, toxique ou mécanique, portée à la fonction testiculaire, diminue ou fait disparaître la glycogénése. D'autre part, l'activité testiculaire et la richesse glycogénique paraissant indissolublement liées, il n'est pas surprenant que le glycogéne fasse défaut dans les testicules des animaux très jeunes ou trés vieux, c'est-à-dire inactifs, aussi bien que dans les testicules ectopiques.

Glycogène de l'ovaire (60).

Dans l'ovaire, la glycogénie est moins intense, mais elle se localise encore d'une façon très élective. On peut la constater

dans des régions d'ailleurs variables suivant l'époque considérée : dans le follicule de de Graaf, le glycogène existe dans les cellules de revêtement, mais on ne le rencontre dans l'ovule que dans les premières phases de son développement ; l'ovule adulte en est absolument dépourvu. Par contre, dans le corps jaune qui est un organe nouveau, tous les éléments cellulaires contiennent, à côté de graisse et de lutéine, du glycogène à l'état de traces très évidentes.

Glycogène des tumeurs (44).

Nous ne reviendrons pas sur la glycogénèse des tumeurs si bien étudiée par M. Brault. Nous dirons simplement que les dosages chimiques que nous avons fait avec M. Meillère, nous ont permis de vérifier l'extrême richesse glycogénique des tumeurs malignes et parfois celle des ganglions cancéreux qui peuvent contenir jusqu'à 7 et 8 pour 1000 de glycogène.

Glycogène des tissus inflammatoires (45).

Dans les tissus inflammatoires, le glycogène est en général moins abondant, mais cependant il peut se rencontrer dans les phases initiales de développement des néoplasies inflammatoires à marche rapide. Avec M. Esmonet, nous avons déterminé des infections granuliques du foie et du testicule et nous avons retrouvé dans toutes les cellules des tubercules ainsi formés des granulations glycogéniques très nombreuses.

Le fait a été observé à nouveau par M. le professeur Lannelongue et nous même sur un poumon de chien.

M. Brault l'avait déjà signalé et, récemment encore, il a été observé par M. de Nittis.

Glycogène du sang et exsudats (52)

La recherche du glycogène dans le sang a été faite par un très grand nombre d'auteurs.

Elle n'a jamais donné, au point de vue chimique, de renseignements bien intéressants. L'examen histologique est plus facile et donne des résultats plus probants. Nous avons remarqué que les leucocytes polynucléaires se chargeaient de glycogène dans toutes les maladies phlegmasiques ou suppuratives, mais parfois pendant un temps très court. Cette glycogénèse peut dans une certaine mesure servir au diagnostic, puisqu'elle fait défaut dans la fièvre typhoïde et la tuberculose.

Lors des réactions leucocytaires intenses, les organes hématopoïétiques eux-mêmes donnent la réaction iodée caractéristique. Dans tout exsudat, qu'il s'agisse de pleurésie purulente, de pneumonie ou de méningite cérébro-spinale, les éléments polynucléaires sont abondamment glycogénés. Nous en avons fait représenter des dessins très caractéristiques et montré, fait qui a été d'ailleurs mis en évidence par Sabrazès et Muratet, que la réaction glycogénique des éléments cellulaires des exsudats pourrait servir au diagnostic de la nature tuberculeuse ou non tuberculeuse des épanchements.

Glycogène dans la membrane germinale et les scolex hydatiques (81).

Dans une étude faite sur l'homme et sur les animaux supérieurs, il existe toujours quelques lacunes, en raison du petit nombre des cas observés et de la complexité des organes considérés. C'est pourquoi nous avons tenu à donner à la loi que nous avons rappelée plus haut, l'appui de constatations faites chez des animaux inférieurs. M. Brault avait incidemment signalé la richesse très grande en glycogène de la membrane germinative des kystes hydatiques, qui peut être considérée comme le type des membranes vivantes en voie d'accroissement. Nous avons repris avec lui cette étude, et montré la répartition presque exclusive du glycogène dans cette membrane, à toutes les phases du développement de la vésicule hydatique. Nous avons également insisté sur la glycogénèse des scolex vivants et actifs, et presque à la même époque

M. Dévé a pu suivre dans les différentes phases de l'évolution du scolex inoculé sous la peau d'un animal les différentes étapes de la glycogénie.

Diagnostic de la vitalité des kystes hydatiques par la recherche de la glycogénèse (105).

Tout récemment, étudiant à l'Hôtel-Dieu, après centrifugation les scolex provenant d'un kyste vivant et d'un kyste mort, nous avons insisté sur l'appui que pouvait apporter au diagnostic la constatation dans les scolex de matière glycogène. Ce procédé facile comporte des applications cliniques sur lesquelles il est inutile d'insister.

Glycogène chez les parasites (84).

C'est toujours dans le même ordre d'idées que nous avons étudié avec M. Brault la répartition du glycogène chez les cestodes et les nématodes. La loi générale de la glycogénie s'est trouvée encore absolument vérifiée : le glycogène abonde dans les espaces intermusculaires du tænia, dans les cavités péri-intestinales de l'ascaris, animaux dont le développement est si hâtif. On le retrouve dans les œufs embryonnés des cestodes et des nématodes, dans les cellules mâles des glandes génitales, en un mot dans les éléments cellulaires qui subissent un accroissement rapide. Nous ajouterons que ces parasites contiennent, ainsi que l'a montré Fredericq, une très grande quantité d'amylase, dont le rôle semble être la destruction et la transformation de ce glycogène.

Glycogène des coccidies, des levures (87).

Plus bas encore dans l'échelle des êtres, nous avons constaté du glycogène dans les coccidies oviformes du foie de lapin, alors que les cellules épithéliales des conduits biliaires, et les cellules hépatiques peuvent en être complètement privées. Le fait est intéressant, puisqu'il montre aux parti-

sans de la théorie coccidienne du cancer l'extrême différence entre la réaction cellulaire coccidienne et la réaction cellulaire cancéreuse.

En dernier lieu nous rappellerons que nous avons constaté, après bien d'autres auteurs, l'abondance du glycogène dans les levures actives et dans les spores les champignons.

Action des poisons sur le glycogène du foie et des divers organes (88).

Les travaux du professeur Roger ont précisé le rôle des infections et des intoxications sur le glycogène hépatique. Il n'y a dans la disparition du glycogène du foie sous l'influence des infections, rien qui soit absolument spécial à cet organe. Quelle que soit sa localisation : testiculaire, musculaire ou hépatique, la sécrétion glycogénique d'une glande, d'un tissu se modifie sous l'influence des irritations les plus diverses. Qu'on lie le canal déférent ou le canal cholédoque (59), comme nous l'avons fait avec M. Esmonet, on fera disparaître le glycogène du foie et du testicule ; qu'on introduise dans le parenchyme de ces organes des microbes virulents ou des poisons actifs (arsenic, phosphore, toxine diphtérique), on chassera le glycogène qu'ils contiennent. D'ailleurs nous avons pu remarquer, que dans un grand nombre de cas une glycémie notable était contemporaine de cette disparition, et que, par conséquent, les divers poisons considérés diminuent le pouvoir fixateur du foie vis-à-vis du glycogène, mais augmentent son pouvoir amylolytique.

L'action des purgatifs sur la zoamylie hépatique (96).

Ce qui se produit avec des poisons violents dans un sens véritablement pathologique, nous l'avons déterminé avec des substances peu nocives. Nous avons irrité la glande hépatique avec du chlorure de calcium, de sodium, de magnésium, avec du bicarbonate de soude. A forte dose ces substances diminuent le glycogène du foie, tandis qu'au contraire, à faible

dose elles sont susceptibles d'augmenter ce que nous appellerons, pour bien marquer la nature du phénomène l'amylopexie. Pourtant il est un groupe de substances nullement nocives, qui entraînent une diminution constante du glycogène et qui, par conséquent, excitent la fonction amylolytique : nous voulons parler des purgatifs.

Dans un travail récent nous avons fait voir que les purgatifs salins, les purgatifs irritants, drastiques, cholagogues, etc., quelques purgatifs mécaniques même, comme l'huile de ricin, entraînent une véritable excitation du foie caractérisée par une leucocytose polynucléaire locale, la turgescence des éléments cellulaires, l'accroissement des granulations sidérophiles et surtout par la diminution très notable de la zoamylie hépatique.

Ainsi, dans toutes nos recherches nous avons vu apparaître le glycogène comme la réserve nécessaire des éléments cellulaires en voie d'accroissement rapide et la destruction plus ou moins brutale de cette substance comme l'indice, non toujours d'une altération cellulaire, mais d'une surexcitation réactionnelle véritable.

ADIPOGÉNIE

Études sur la fonction adipogénique des glandes.

La présence de granulations graisseuses dans un organe n'est pas toujours d'ordre pathologique. Il est de notion courante que certaines glandes, à l'état normal, produisent ou fixent des matières grasses.

La graisse des surrénales.

Nous avons, croyons-nous, les premiers insisté avec M. Oppenheim sur la difficulté qu'il y avait à étudier la dégé-

nérescence graisseuse des cellules de la surrénale du cobaye en raison de leur richesse en substances grasses à l'état normal. Mulon, Bernard et Bigart ont confirmé cette constatation et en ont fait le point de départ de recherches fort intéressantes sur la lécithine des cellules surrénales.

La graisse du testicule normal et pathologique (53).

Le testicule est également une glande adipogénique.

Dés 1850, Leydig a signalé la présence de graisse dans les cellules interstitielles du testicule mais il semble qu'il ait méconnu l'existence de matières grasses dans les cellules mêmes de l'épithélium séminipare.

Avec M. Esmonet nous avons étudié à l'état normal et pathologique la graisse des testicules et nous avons pu nous rendre compte de l'extrême richesse de cet organe en substances grasses.

Elles sont fort abondantes dans les cellules interstitielles mais existent aussi dans les tubes spermatiques sous forme de granulations trés fines que l'on retrouve dans toute la lignée séminale et même dans le magma spermatique des conduits excréteurs et du canal déférent.

La graisse fait défaut dans le testicule des nouveau-nés et se retrouve seulement à l'état de granulations fines et rares dans le testicule des vieillards. Aussi nous a-t-il semblé que l'adipogénie testiculaire marchait de pair avec l'activité de la glande génitale.

A l'état pathologique la graisse testiculaire subit deux ordres de variations : tantôt elle diminue ou disparaît, tantôt au contraire elle augmente mais prend des caractéres un peu différents. Nous avons fait à nos animaux des injections de toxines diverses, de microbes virulents, de naphtol, et nous avons pu constater non plus la surchage ou la sécrétion graisseuse, mais la dégénérescence véritable des éléments séminipares. Chez l'homme au cours de la variole, de la dothiénentérie, des érysipéles graves, le même phénoméne se produit.

Si l'on ligature l'artére spermatique ou le canal déférent du

chien, on peut constater la disparition de la graisse des tubes qui se résorbe par les espaces conjonctifs péritubulaires.

Dans les cachexies lentes, la graisse du testicule diminue notablement et peut (cancéreux, cirrhotiques, tuberculeux) disparaître complètement.

Comme l'ont montré Cunéo et Lecène, nous avons pu constater que la fonction génitale du testicule ectopique est considérablement ralentie : il contient seulement de la graisse dans ses cellules interstitielles alors que les éléments séminipares, en sommeil, en sont absolument dépourvus.

Nous avons cru pouvoir conclure de ces recherches qu'il existait un rapport manifeste entre l'activité testiculaire et la présence de graisse dans les cellules séminipares et que, par suite, la graisse était comme le glycogène, le témoin de l'activité spermatique.

La sécrétion graisseuse de l'hypophyse (80).

Poursuivant nos études sur la graisse, nous avons étudié

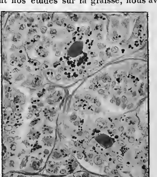


Fig. 11. — La sécrétion graisseuse de l'hypophyse.
Granulations et corps muriformes (d'après la thèse de P. E. Launois).

avec MM. Launois et Esmonet, le corps pituitaire. Nous avons été frappés de sa richesse en substances grasses.

Toutes les cellules des hypophyses normales contiennent de la graisse sous forme, tantôt de granulations fines, tantôt de corpuscules en partie transparents, en partie teintés par l'acide osmique et auxquels nous avons donné le nom de *corps mûriformes*.

Les granulations graisseuses qui résultent de la fragmentation de ces corpuscules se retrouvent dans les vaisseaux de la glande et représentent bien un des éléments de la sécrétion hypophysaire de l'homme.

La sécrétion graisseuse des plexus choroïdes (85).

Les auteurs récents qui se sont occupés des plexus choroïdes, tendent à les représenter comme des éléments glandulaires. Les réactions dont ils sont le siège au cours des expériences de MM. Pettit et Girard, plaident en faveur de cette hypothèse. Un autre fait vient également confirmer les conclusions de ces auteurs, c'est la présence de corps graisseux dans les cellules des plexus choroïdes de l'homme, du chien et du chat. Dans un travail sur l'anatomie et l'histologie des plexus choroïdes de l'homme, nous avons insisté sur la présence, au sein des cellules choroïdiennes, de granulations graisseuses et même de corps en rosace ou de *corps mûriformes*, fort analogues à ceux que nous avons signalés dans l'hypophyse. Le professeur Pick, de Prague, a fait ultérieurement une constatation analogue.

La graisse des plexus choroïdes est également abondante chez l'embryon chez qui elle prend part, avec le glycogène, à l'édification du cerveau.

A l'état pathologique, cette graisse subit quelques variations : elle devient plus abondante, plus massive, elle encombre véritablement les cellules dans les infections et les intoxications graves. Les inflammations encéphaliques semblent avoir vis-à-vis de la sécrétion graisseuse des plexus choroïdes une influence manifeste.

La graisse des corps thyroïdes pathologiques (79).

Tous ces organes normalement riches en graisses subissent avec une facilité très grande la dégénérescence graisseuse. Aussi peut-on, au cours de l'ictère grave, constater l'encombrement de leurs éléments cellulaires par des grosses granulations graisseuses.

La rétention biliaire elle-même est capable non seulement d'entraîner une surcharge graisseuse du foie, mais, comme nous l'avons montré avec M. Esmonet, du testicule, des plexus choroïdes, de la pituitaire. Mais il est des glandes qui sont à l'état normal privées de graisse et qui sont susceptibles de dégénérer plus rapidement que les autres sous l'influence d'infections ou d'intoxications minimes.

Le corps thyroïde peut être pris pour type. Avec M. Esmonet nous avons étudié la graisse dans les corps thyroïdes pathologiques et vu avec quelle fréquence elle s'y accumulait. Les granulations, très fines dans les états cachectiques et anémiques, tuberculose, cancer, anémie posthémorragique, deviennent volumineuses et dissimulent entièrement les cellules desquamées des alvéoles dans l'érysipèle, l'ictère grave, la pneumonie, l'urémie, etc.

La fréquence de l'infiltration graisseuse de la glande thyroïde pathologique indique peut-être que la sécrétion thyroïdienne n'exerce plus sur les graisses l'action modificatrice qui les rend, à l'état normal, imperceptibles à nos moyens habituels de recherche.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDES DIVERSES

REINS, VAISSEAUX, SYSTÈME NERVEUX, INTESTIN INFECTIONS

REINS

Cancer du rein (20).

Avec M. Chifoliau nous avons eu l'occasion d'étudier une forme assez rare de *cancer du rein* à point de départ *pyélique*. Le rein était énorme, l'uretère oblitéré en partie; le bassinet couvert de végétations contenait 800 grammes de liquide sanglant; le parenchyme rénal était rempli de noyaux secondaires qui repoussaient les glomérules sclérosés et faisaient saillie sous la capsule.

Le type histologique de cet épithélioma permettait de le rapprocher des épithéliomas pavimenteux.

Avec M. Clerc, nous avons étudié ultérieurement une forme analogue mais limitée à un calice et dont l'évolution clinique fut absolument latente.

Tuberculose rénale et urètérale.

Dans la tuberculose il est fréquent de constater des cavités que beaucoup d'auteurs considèrent comme de véritables cavernes rénales. M. Crouzon et nous, avons étudié une de ces formes anatomiques et vu qu'il s'agissait dans quelques cas de pseudo-cavernes dues à la dilatation excessive des calices et du bassinet, coupés en tous sens et recouverts de détritus tuberculeux.

Nous avons pu également saisir le mécanisme de la dilatation du bassinet et de l'uretère. Dans notre observation, l'uretère était envahi par la tuberculose, les faisceaux élastiques et musculaires avaient éclaté, et la paroi s'était laissé distendre comme se laisse distendre une dilatation bronchique.

Albuminurie orthostatique (15-55).

L'albuminurie orthostatique est souvent compatible avec une santé en apparence parfaite. Mais entre ces cas très bénins et les néphrites véritables, il y a toute une série d'intermédiaires. Nous avons rapporté, avec M. Achard, une observation d'albuminurie orthostatique, offrant le caractère familial, car elle existait chez les deux sœurs, et dans laquelle les deux malades présentaient quelques signes d'insuffisance rénale, attestée par l'épreuve du bleu de méthylène et par la cryoscopie.

D'autre part, M. Achard a signalé un cas de néphrite diphtérique au cours de laquelle l'albuminurie prit, pendant quelque temps, le caractère orthostatique. L'examen des faits montre que, à côté d'albuminuries purement orthostatiques, il est des cas où l'albuminurie orthostatique n'est que le prélude d'une albuminurie permanente et d'autres cas où l'albuminurie permanente subit des recrudescences orthostatiques. La chaîne est donc continue entre les cas légers à pronostic bénin et les cas graves relevant d'une néphrite à évolution progressive.

Nous en avons conclu que l'albuminurie orthostatique ne constitue nullement une entité nosographique : il y a seulement des albuminuries particulièrement sensibles à l'influence orthostatique ; leurs causes sont variées, leur évolution diffère également et de même aussi leur pronostic.

Recherches sur les albumines urinaires (25).

Le rapport sérine-globuline a été étudié par des nombreux

auteurs au cours des néphrites et des lésions rénales. En général, il est égal à $\frac{2\ \text{sérine}}{1\ \text{globuline}}$.

L'inversion de ce rapport serait, d'après Senator, l'indice d'une amylose rénale. Avec M. Meillère nous avons pratiqué un grand nombre de dosages des albumines urinaires et il nous a semblé que les variations du rapport ne pouvaient en aucune façon être considérées comme caractéristiques de telle ou telle lésion de la glande.

MM. Brault et Michel ont confirmé nos recherches.

Épreuve du bleu dans la dégénérescence amyloïde du rein (17 *et thèse de Jullien* 1902).

La dégénérescence amyloïde du rein est une affection dans laquelle on constate une abondante quantité d'urine et d'albumine, de l'œdème, de la diarrhée, mais en général aucun symptôme d'urémie. C'est qu'en effet, dans cette affection, la perméabilité du rein est normale ou exagérée. Avec M. Achard nous avons mesuré cette perméabilité à l'aide du bleu de méthylène et vu dans 5 cas que l'élimination du bleu était égale ou supérieure à l'élimination normale.

L'épreuve du bleu dans la dégénérescence amyloïde peut donner des enseignements au cas de diagnostic hésitant, et Jullien, dans une thèse inspirée par nous, les a bien mis en valeur.

Épreuve du bleu de méthylène dans l'asystolie et les maladies infectieuses (62).

Si l'on envisage la durée de l'élimination du bleu de méthylène, la perméabilité au bleu n'est pas modifiée au cours des états asystoliques et des états infectieux.

En utilisant avec M. Achard le procédé de dosage quotidien de Achard-Clerc, nous nous sommes rendu compte que le taux de l'élimination était assez notablement diminué.

Cette diminution est en rapport non seulement avec un état

d'imperméabilité relative du rein, mais encore avec la rétention dans les tissus, ainsi que nous avons pu le voir chez l'animal. D'ailleurs, lorsque cesse l'état morbide, quand apparaît la crise, le bleu retenu pendant la maladie s'élimine en masse dans sa presque totalité.

Épreuve de la chlorurie provoquée (29-46).

Plusieurs observateurs, pour étudier la rétention des chlorures dans les maladies aiguës, notamment la pneumonie, avaient fait ingérer aux malades une dose déterminée de chlorure de sodium et recherché l'élimination urinaire des chlorures. Nous avons utilisé à notre tour, avec M. Achard (mars 1901), cette *épreuve de la chlorurie provoquée*, pour démontrer la rétention des chlorures non seulement dans les maladies aiguës, mais encore dans l'asystolie et l'urémie. Peu après, Marischler, Steyrer, l'ont employée aussi dans les néphrites. MM. Claude et Mauté (1902) ont proposé de la combiner avec la cryoscopie des urines pour en tirer des indications pronostiques. Puis elle a servi à MM. Widal, Lemierre et Javal et à nous-même (1905) pour mettre en évidence l'action hydropigène de la chloruration et les effets thérapeutiques de la déchloruration.

Cette épreuve peut se faire également en introduisant le chlorure de sodium en injection hypodermique, ainsi que l'ont fait MM. Achard et Laubry.

Nous ne reviendrons pas sur les modifications du sang dans les néphrites et l'imperméabilité rénale expérimentale ou clinique. Les différentes conclusions de nos recherches ont été suffisamment indiquées au chapitre concernant le mécanisme régulateur de la composition du sang (p. 30).

VAISSEAUX

Phlébite syphilitique secondaire (1).

Avec M. le Pr Fournier nous avons repris l'étude de la phlébite syphilitique secondaire à propos de deux observations nouvelles, et montré le caractère torpide, la localisation superficielle, l'œdème discret de certaines de ces lésions veineuses fréquemment limitées aux saphènes.

Pouls des saphènes dans l'insuffisance tricuspidienne (16-67 *et Thèse de Dupret*, Paris 1901).

Nous avons pu recueillir en 1900 une observation de pouls veineux des saphènes au cours de l'insuffisance tricuspidienne et présenté au Congrès de médecine les tracés et les pièces de notre malade. Nous avions constaté, outre la lésion tricuspidienne, une insuffisance et un rétrécissement mitral. La rupture presque complète du tissu élastique qui entrait dans la constitution des parois veineuses donnait l'explication de l'insuffisance de leurs valvules.

On nous avait objecté la rareté du phénomène, qui n'avait guère été observé avant nous que par François Franck.

Dans ces dernières années, nous avons pu examiner quatre autres malades atteints d'insuffisance tricuspidienne fonctionnelle et eux aussi porteurs de pouls veineux des saphènes.

Le phénomène n'est donc pas aussi rare qu'on le suppose. On devra le distinguer du faux pouls veineux qui d'ailleurs pour certains auteurs n'est pas très différent du pouls veineux vrai, du pouls veineux rythmique de la saphène, pouls négatif de Lanzerini, du faux pouls veineux de l'insuffisance aortique signalé par Quincke. Le pouls veineux tricuspidien est systolique. Il ne se produit que dans les veines variqueuses dont les valvules sont insuffisantes. Il est curieux de remarquer que, malgré l'insuffisance tricuspidienne, la plupart de nos

malades étaient peu œdémateux et leurs organes peu congestionnés. Aussi avons-nous émis l'hypothèse que la dérivation sanguine dans un système veineux largement ouvert pouvait préserver en partie les viscères et constituer parfois une *asystolie* presque exclusivement *veineuse*.

L'athérome et l'artériosclérose (76-110-111).
Processus histologique (110).

Nos recherches sur l'athérome consécutif à l'action de l'adrénaline nous ont conduit à reprendre l'étude de l'athérome humain au triple point de vue de l'anatomie pathologique, de l'étiologie et de la pathogénie.

Nous avons cru pouvoir apporter au schéma classique quelques modifications ou quelques précisions en ce qui concerne la localisation même du processus de calcification.

Dans les examens que nous avons pratiqués récemment, nous croyons avoir observé des *altérations assez électives* et, pourrions-nous dire, *indépendantes du mésartère*, sur lesquelles il n'est pas inutile d'insister plus que l'on ne l'a fait jusqu'ici.

Lorsqu'on étudie les artères nues des membres et du cerveau, artères musculeuses, très riches encore en fibres élastiques, on constate souvent, *en plein tissu mésartériel*, des dépôts calcaires, en forme de croissants, d'anneaux ou simplement d'amas isolés mal limités, au niveau desquels sont situées des cellules allongées, vestiges de fibres lisses ou conjonctives altérées, et des fibres élastiques amincies, laminées, moniliformes ou fragmentées. Cette localisation n'est pas exceptionnelle, elle a été étudiée déjà par Monckeberg dans un travail très intéressant et très complet, et elle est admise par un grand nombre d'auteurs allemands.

Moins accentuées sur l'aorte, de telles lésions sont pourtant encore perceptibles et fréquentes au niveau des plaques calcaires ou chondroïdes isolées. *Elles peuvent exister en dehors de toute altération de l'endartère.* La tunique musculaire prend, sous l'action de l'hématéine, un aspect *tigré* tout à fait carac-

téristique du fait de la précipitation de matières calcaires fortement teintées en bleu violet, au sein même ou à la surface des fibres lisses dégénérées, hyalines ou fibroïdes. Il est même des cas où l'on aperçoit des foyers isolés à contours irréguliers, véritables blocs calcaires taillés en pleine substance mésartérielle, qui marchent vers la lame élastique interne, la perforent et s'ouvrent dans la cavité vasculaire.

C'est dire que, à notre avis, il y a dans l'athérome humain *deux variétés de foyers calcaires* : les uns se développent dans le tissu conjonctif hyperplasié de l'*endartère*, les autres dans la *tunique moyenne* elle-même. Les premiers pénètrent souvent dans le mésartère sous-jacent, les seconds peuvent dans certains cas progresser jusqu'à la tunique interne et s'ouvrir dans la cavité du vaisseau. La coexistence des deux localisations est fréquente ; mais, comme elles peuvent se montrer isolément, on est en droit de conclure qu'elles ne sont point toujours sous la dépendance l'une de l'autre.

Quant à l'évolution même des lésions athéromateuses, nous avons cru pouvoir admettre qu'elles n'étaient pas l'aboutissant fatal de la calcification, et nous nous sommes prononcé pour l'existence de deux processus parallèles : l'un de sclérose, l'autre de calcification, qui peuvent se combiner ou évoluer rapidement et qui sont peut-être sous la dépendance de poisons ou d'actions irritatives différentes.

Les poisons des artères. Étiologie de l'athérome (76-111).

Nous avons passé en revue les poisons dont l'action paraît indubitable en clinique, nous avons vu ensuite combien la reproduction expérimentale était difficile avec les mêmes poisons que l'on retrouve à l'origine de l'athérome humain. Nous avons rappelé les expériences de Josué, les nôtres avec l'adrénaline, celles de Boveri avec le tabac, nous avons rapporté des cas personnels d'athérome expérimental avec l'ergotinine, la théocine. Aussi avons-nous cru pouvoir rejeter l'hypothèse de Josué à savoir que l'athérome était chez

l'homme d'origine adrénalique. L'expérimentation n'est pas seule à plaider contre cette hypothèse. Bon nombre d'athéromateux ont des capsules surrénales intactes et les surrénales sont souvent hyperplasiées sans qu'il existe d'athérome.

D'autre part, l'athérome produit par l'adrénaline n'est pas identique à l'athérome humain : il est exclusivement mésartériel alors que l'athérome humain présente à la fois les deux localisations à l'endartère et au mésartère.

Nous avons admis que l'adrénaline était un poison calcifiant de l'artère mais n'était certainement pas le seul.

Quant à son action sur le système vasculaire, elle nous paraît être directe et n'être nullement la conséquence de l'hypertension.

Nous avons ajouté qu'à côté des poisons à action calcifiante il était sans doute des poisons sclérosants et nous avons conclu que les artères pouvaient être touchées par ces deux ordres de substances et faire ici la sclérose et là la calcification.

Nous avons ajouté enfin que le milieu nutritif de certains animaux pouvait être plus ou moins favorable à la précipitation des sels calcaires au niveau des parois vasculaires : la calcification étant fréquente chez le lapin, le cheval, la vache, et fort difficile à réaliser chez le chien et le chat. Peut-être doit-on tenir compte du chimisme même du sang et des tissus de l'animal dans l'interprétation pathogénique de l'athérome. C'est ce que nous sommes en train de rechercher avec M. Boveri.

INTESTIN

Mécanisme de l'action des purgatifs salins. Purgations gastrique, intestinale, hépatique (97-98-100).

Les travaux sur la tension osmotique en biologie tendent à attribuer la plupart des actes sécrétoires à des phénomènes purement physiques. Cette opinion est certainement exagérée

et nous en trouvons une preuve dans l'action sur la muqueuse intestinale des purgatifs salins.

Introduites dans l'intestin, les solutions salines purgatives concentrées de sulfate de soude, de magnésie, etc., se diluent jusqu'à l'isotonie, mais leur action purgative dépend à la fois de leur *coefficient de résorption*, le sulfate de soude se résorbant plus vite que le sulfate de magnésie, et de leur *action* en quelque sorte *vitale* sur les éléments cellulaires d'où résulte la sécrétion de mucus et de suc intestinal. Les dosages chimiques et les examens histologiques nous ont permis de vérifier ces différents phénomènes. Mais, lorsqu'on introduit les solutions salines purgatives dans l'estomac, la dilution, phénomène purement physique, se fait tout d'abord dans l'estomac. Il en résulte que la substance parvient, ainsi que l'a également vu Carnot, dans l'intestin à un état voisin de l'isotonie. Il est donc inexact de dire que les purgatifs salins agissent sur l'intestin par leur tension osmotique. Bien plus, la purgation est *gastrique* avant d'être intestinale.

En poursuivant nos recherches, nous avons constaté que certaines substances à petites molécules se résorbaient rapidement dans l'intestin, passaient dans le foie et excitaient la fonction amylolytique de cet organe : nous avons conclu ainsi à une véritable *purgation hépatique*.

Action des purgatifs sur le foie (96).

Tous les purgatifs, quels qu'ils soient, à l'exception des huiles et des purgatifs purement mécaniques, excitent les fonctions hépatiques. La sécrétion biliaire est accrue, les cellules hépatiques deviennent turgescentes, le noyau est plus riche en chromatine, des éléments leucocytaires s'insinuent dans les interstices cellulaires, mais le phénomène le plus évident est la *diminution du glycogène* du foie. Cette hypozoamylie est surtout accentuée avec l'aloès, le podophyllin, elle est marquée avec le sulfate de magnésie, elle existe même avec l'huile de ricin.

Action des purgatifs sur les cellules intestinales (100-112.)

Les purgatifs salins font apparaître des stigmates de réaction évidents dans les cellules à plateau ou les cellules muqueuses du tractus intestinal. Avec les purgatifs irritants, employés à des doses proportionnelles à celles qui sont en usage chez l'homme, nous avons pu constater que ces réactions sont encore plus nettes. Elles portent sur tous les éléments cellulaires de la muqueuse : surcharge chromatique, turgescence, production des mucus, sur les cellules des glandes de Brunner dont les granulations osmiophiles sont plus nombreuses, et aussi sur les éléments leucocytaires polynucléaires puis éosinophiles dont Simon a montré le rôle avec Stassano dans la sécrétion de l'entérokinase.

Le fer dans les villosités du cobaye (94).

L'élimination du fer par l'intestin est connue de longue date mais difficile à étudier par la méthode histologique. D'ailleurs on ne peut affirmer que cette élimination se fasse véritablement par la muqueuse. Nous aurions tendance à croire que les macrophages du tissu lymphoïde jouent un rôle dans cette élimination. Avec M. Esmonet nous avons en effet constaté chez le cobaye l'extrême richesse des villosités en macrophages sidérophores, richesse qui s'accroît dans les anémies expérimentales, qui s'accroît encore chez l'homme au cours de l'anémie post-hémorragique et chez l'animal après injection de poisons hémolytiques comme l'adrénaline.

SYSTÈME NERVEUX

Recherches sur les plexus choroïdes (85).

Les plexus choroïdes sont peu étudiés chez l'homme et leurs lésions sont mal connues. Nous avons examiné un grand nombre de ces organes chez des individus normaux et pathologiques et mis en évidence un certain nombre de particularités : c'est tout d'abord la présence de granulations graisseuses et de corps mûriformes fort analogues à ceux observés par nous avec MM. Launois et Esmonet dans certaines cellules du corps pituitaire : c'est, chez l'embryon, l'extrême abondance des granulations glycogéniques qui font des plexus un véritable placenta cérébral.

Nous avons étudié ensuite les plexus choroïdes au cours de certaines maladies : chez le diabétique, les cellules contiennent parfois du glycogène ; dans la cachexie bronzée, ils présentent du pigment ferrugineux. Parmi les lésions cérébrales, nous signalerons les hémorragies ventriculaires; nous avons admis que la rupture des vaisseaux choroïdiens devait parfois être incriminée dans leur production. Dans la méningite tuberculeuse, nous avons huit fois sur dix trouvé des lésions bacillaires et des granulations plus ou moins abondantes au sein des villosités. Au cours des processus méningés chroniques, dans la paralysie générale, la sclérose combinée, nous avons vu une exagération de la réaction lympho-conjonctive, l'état vacuolaire, les kystes, la sclérose et l'atrophie des villosités.

Tuberculose choroïdienne et forme comateuse de la méningite tuberculeuse (104).

La plupart de ces lésions des plexus choroïdes ne s'accompagnent d'aucun symptôme perceptible en clinique. Pourtant, dans certaines formes comateuses de méningite tuberculeuse,

il nous a semblé que l'on pouvait attribuer en partie à l'intensité de la tuberculisation choroïdienne l'abondante sécrétion



Fig. 12. — Tubercule limité des plexus choroïdes.

ventriculaire et par suite, les phénomènes de torpeur et le coma observés.

Le liquide céphalo-rachidien (37-38 *et Thèse de Dirksen*).

Avec MM. Achard et Laubry nous avons étudié la composition chimique et la concentration moléculaire du liquide céphalo-rachidien. Nous avons vu que le Δ était toujours inférieur à celui du sang, un peu plus bas dans l'urémie et le diabète que dans les autres états morbides La teneur en NaCl est assez fixe. La quantité de sucre s'élève dans le diabète. L'urée peut se retrouver dans le liquide des urémiques. A part le NaCl que l'on retrouve dans le liquide des infectés et des urémiques, les substances ingérées par le malade ne passent pas dans le liquide céphalo-rachidien.

Zona (28-29).

Nous avons étudié le liquide céphalo-rachidien dans le zona. Après MM. Brissaud et Sicard, nous avons constaté sa richesse fréquente en éléments cellulaires dans cette affection, mais la leucocytose n'est pas toujours, croyons-nous, représentée exclusivement par des lymphocytes, mais aussi par des polynucléaires.

Microbiologie du zona (39).

Nous avons obtenu, avec M. Achard, des cultures microbiennes en ensemençant le liquide céphalo-rachidien de deux malades atteints de zona : les microbes isolés se rattachaient au groupe des colibacilles, mais l'un de ces microbes revêtait dans les cultures anciennes l'aspect de certains streptothryx

Plus tard, avec MM. Achard et Laubry, nous avons pu constater la présence de divers types microbiens dans le liquide céphalo-rachidien de 9 malades sur 17 cas examinés. Si, dans quelques observations, on pouvait songer à une contamination accidentelle du liquide, cette hypothèse ne saurait être admise pour tous les cas, puisque nous avons pu, après centrifugation, vérifier la présence des mêmes microbes sur les lames.

Ces faits conduisent à considérer le zona comme la manifestation d'une *méningite atténuée* que des infections diverses peuvent réaliser.

Sarcomatose du liquide céphalo-rachidien (108).

Le liquide céphalo-rachidien pathologique ne contient guère que des lymphocytes, des polynucléaires, des hématies et quelques cellules endothéliales. Ces réactions cellulaires ne permettent pas toujours un diagnostic précis, car elles ne sont nullement spécifiques.

Avec M. Crouzon, nous avons observé dans un cas de sarcome du cerveau, d'ailleurs effrité, et en partie dissocié par

une hémorragie terminale, une formule cytologique spéciale caractérisée par la présence, au milieu de globules rouges abondants, de cellules ressemblant aux mononucléaires du sang, mais qu'un examen approfondi nous a fait reconnaître



Fig. 15. — Frottis sur lames du culot de centrifugation du liquide céphalorachidien d'un sarcome cérébral.

pour des éléments sarcomateux provenant de la tumeur elle-même.

On conçoit que cette constatation soit intéressante pour le diagnostic, puisque les éléments sarcomateux ont un caractère spécifique. Malheureusement la nature des cellules sarcomateuses peut être assez délicate à déterminer.

Tumeurs cérébrales à forme psychoparalytique (10).

Avec M. Brault nous avons rapporté trois observations de tumeurs cérébrales, sarcome et kyste hydatique accompagnés de symptômes psychiques et paralytiques. Nous avons utilisé ces observations pour esquisser la forme psychoparalytique des tumeurs cérébrales. Ces tumeurs occupaient la région motrice ou la région frontale et étaient à la fois pénétrantes et destructives. Les paralysies qu'elles produisent sont progressives et tendent vers la généralisation hémiplégique. Les phé-

nomènes psychiques, obnubilation intellectuelle, amnésie, délire, et même démence, sont les compagnons habituels de ces tumeurs. La confusion avec le ramollissement cérébral est fréquente : l'examen ophtalmoscopique est d'un précieux secours dans les cas difficiles.

Plusieurs mémoires ont été publiés ultérieurement au nôtre, et parmi eux nous citerons celui de Devic. Duret leur a consacré quelques pages de son traité.

Hémiœdèmes chez les hémiplégiques (86).

Avec M. Crouzon, nous avons étudié les hémiœdèmes des hémiplégiques, et publié 5 observations caractéristiques de cette curieuse localisation dont les exemples sont encore peu nombreux au cours des affections cérébrales. Nous avons remarqué que la plupart des malades étaient des cardiaques ou des rénaux. Aussi, l'œdème, chez eux, nous paraît-il être produit par l'affection cardiaque ou rénale et localisé à un seul côté du corps, par suite des troubles circulatoires et osmotiques du membre paralysé. Depuis notre mémoire, nous avons pu étudier trois nouveaux cas qui viennent à l'appui de notre hypothèse.

Gigantisme et acromégalie (12).

Les rapports du gigantisme et de l'acromégalie ont été mis en lumière par MM. Brissaud et Meige ; il s'agit d'une seule et même maladie qui se traduit par le gigantisme pendant la période de croissance et par l'acromégalie une fois la croissance achevée. Un malade que nous avons observé avec M. Achard présentait la coexistence de ces deux manifestations morbides : c'était un géant, haut de 2 m. 12, et il était porteur de quelques déformations acromégaliques encore peu prononcées. La glycosurie, assez fréquente dans l'acromégalie, existait chez lui d'une façon variable et intermittente.

La suite de l'évolution morbide et l'autopsie, faite par M. Launois (*Nouv. Iconogr. de la Salpêtrière*, mai-juin 1903),

ont confirmé l'existence de l'acromégalie chez ce malade, et révélé la présence de la tumeur hypophysaire qui est la règle dans cette affection, et qui conditionnait sans doute le gigantisme et l'acromégalie.

Polyurie et élimination urinaires dans la méningite archospinale (91).

Nous avons montré, avec M. Gouraud, avec quelle fréquence se rencontrait la polyurie dans la méningite cérébrospinale, surtout la méningite à méningocoque. Elle peut atteindre 4 et 5 litres d'urine en pleine période fébrile. Parfois, elle se produit par crises tous les deux ou trois jours. La chlorurie, l'azoturie (80 gr.) et la phosphaturie l'accompagnent souvent.

Cette polyurie est attribuable à une excitation des centres régulateurs de la moelle et peut-être aussi du bulbe.

Sa fréquence dans la méningite cérébrospinale, sa rareté relative dans les autres méningites, son absence dans les maladies infectieuses aiguës, font de cette polyurie un élément important de diagnostic différentiel.

BACTÉRIOLOGIE, PARASITOLOGIE, INFECTIONS

Bactériologie du zona (28-39).

Nous rappellerons que nous avons constaté dans le liquide céphalo-rachidien, au cours de neuf cas de zona, des microbes virulents dont les plus fréquents se rapprochent des streptothryx et des colibacilles. Ainsi, nous avons pu considérer le zona comme résultant d'une méningite spinale atténuée ; fait qui n'est pas en désaccord avec les travaux de M. Brissaud sur la métamérie spinale.

Orchite typhique
Agglutination par le liquide de la vaginale (5).

Dans un cas de fièvre typhoïde, nous avons, avec M. Launois, observé une orchite. Le pus de cette orchite contenait le bacille d'Eberth à l'état de pureté : le liquide de l'hydrocèle agglutinait le microbe retiré du testicule avec une grande énergie. La formule cytologique du pus semblait constituée par un nombre de mononucléaires plus considérable que le pus des suppurations banales.

Séro-réaction dans l'infection pyocyanique chez l'homme (54).

C'est sur le bacille pyocyanique que le phénomène de l'agglutination des microbes a été vu pour la première fois par MM. Charrin et Roger. Expérimentalement, la séro-réaction avait été de nouveau étudiée par M. Gheorghiewsky. Mais elle n'avait pas encore été signalée chez l'homme atteint d'infection pyocyanique lorsque nous avons publié nos recherches avec MM. Achard et H. Grenet.

Nous avons trouvé chez nos malades, dont l'un était atteint d'un hémothorax infecté par le pyocyanique ; un pouvoir agglutinant de 1 pour 40 à 1 pour 100. Mais nous avons fait remarquer que la séro-réaction manque souvent, alors même qu'il existe une plaie donnant du pus bleu, car en pareil cas l'infection peut rester limitée au pansement et à la surface de la plaie sans pénétrer dans l'organisme.

Diagnostic des kystes hydatiques par les méthodes de laboratoire (105).

Dans une leçon faite à l'Hôtel-Dieu, nous avons insisté sur les difficultés que présente souvent le diagnostic des kystes hydatiques. La formule sanguine peut rendre dans ces cas des services importants : la polynucléose est de règle dans

les kystes suppurés, l'éosinophilie manque rarement dans les kystes actifs non infectés.

Cette éosinophilie persiste d'ailleurs, quoique plus ou moins dissimulée, dans les kystes suppurés.

On doit la rapprocher de l'éosinophilie que nous avons observée dans le tissu hépatique lui-même au voisinage de la paroi kystique.

Le diagnostic de la vitalité du kyste peut être fait par l'examen des vésicules hydatiques et surtout des scolex retirés par ponction et centrifugés. La membrane germinative des vésicules est remplie de glycogène. Quant aux scolex vivants, ils prennent, eux aussi, énergiquement la gomme iodée alors que les scolex morts ne donnent aucune réaction. Dévé a récemment vérifié cette constatation.

Ladrerie humaine (14).

Le diagnostic de la ladrerie est toujours difficile et ne se fait guère que par l'extirpation et l'examen d'une des tumeurs. Dans un cas observé avec M. Achard, nous avons constaté l'existence d'une éosinophilie que nous avons rapprochée de celle qui accompagne d'autres affections vermineuses et qui aiderait peut-être à reconnaître la maladie. MM. Launois et Limasset ont observé ultérieurement deux cas semblables

Comme exemple de la difficulté du diagnostic de la ladrerie, nous avons cité le cas d'une malade atteinte de tumeurs sous-cutanées multiples et de tænia : on sait que le tænia intestinal coexiste souvent avec les tumeurs ladriques. Mais il s'agissait de simples lipomes multiples, comme le prouva le biopsie.

Mycose hypodermique généralisée (107).

On connaît peu de cas de mycose viscérale en dehors de l'aspergillose et de certaines oïdioses et streptothrycoses. Avec M. Nattan Larrier nous avons étudié un cas fort curieux de mycose hypodermique caractérisée par la présence de nodules sous-cutanés ou intramusculaires d'aspect furonculeux et même d'abcès assez volumineux. Toutes ces formations sont

indolores, évoluent sans fièvre et s'ouvrent parfois d'elles-mêmes à la peau. La confusion avec les furoncles, les lipomes

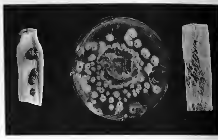


Fig. 14. — Aspect des colonies sur carotte, pomme de terre, gélose.

multiples, la sarcomatose, la ladrerie est facile et l'examen du sang ne peut lever les hésitations. Nous ne connaissons que trois observations de ce genre chez l'homme.

Nous avons pu isoler du pus retiré de ces tumeurs un para-

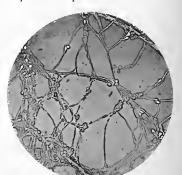


Fig. 15. — Examen du parasite cultivé sur liquide de carottes ; sans coloration.

site du genre des trycophyton poussant en 10 à 12 jours à

l'air libre, à la température ordinaire sur tous les milieux. Les cultures sont blanches sur les milieux non sucrés et deviennent rapidement noires sur les milieux sucrés (carotte, betterave). Les premières ont quelque analogie avec les colonies de tuberculose. Les secondes ressemblent à des crottes de souris (fig. 14).

L'inoculation sous la peau du cobaye détermine un abcès riche en polynucléaires et en cellules géantes et en formes microbiennes voisines des levures. Le foie peut contenir des parasites et des foyers infectieux.

Dans l'oreille du lapin, nous avons réalisé en trois semaines des nodules multiples de l'hypoderme de l'oreille, une mycose hépatique et une mycose épididymo-testiculaire d'aspect macroscopique et microscopique voisin des pseudo-tuberculoses.

Depuis notre publication, nous avons eu connaissance d'un autre fait semblable. En raison de la lenteur des cultures, certaines mycoses de même ordre ont pu être méconnues ; leur étude semble s'imposer à l'attention des cliniciens et des bactériologistes.

Lésions des glandes surrénales, du thyroïde. — Glycogène hépatique. — Leucocytoses des infections.

Nous rappelons les lésions hémorragiques diapédétiques ou nodulaires des glandes surrénales dans les infections, la dégénérescence graisseuse fréquente du thyroïde, la disparition rapide du glycogène hépatique et les variations leucocytaires qui ont fait l'objet des chapitres spéciaux.

Achlorurie des infections (65).

Dans divers travaux, nous avons montré l'achlorurie des infections et la rétention du Na Cl dans les tissus et la crise de chlorure terminale. La diminution considérable du taux du chlorure de sodium des urines peut aller jusqu'à 20 cg. Cet abaissement énorme est parfois d'un mauvais pronostic.

Le chlorure de sodium, ainsi que nous l'ont montré les dosages chimiques, est retenu dans l'intimité même des tissus.

Insuffisance glycolytique dans les maladies aiguës (25).

Il est remarquable de voir l'appétence, d'ailleurs difficilement explicable, des tissus pour le chlorure de sodium au cours des maladies aiguës et de l'opposer à leur insuffisance glycolytique. Avec M. Achard nous avons montré par l'étude de 54 observations que dans les affections les plus diverses qui entraînent une rétention chlorurique : syphilis, typhoïde, rhumatisme, suppuration, pneumonie, l'introduction de 10 gr. de glycose sous la peau est suivie de glycosurie, c'est-à-dire que les tissus des malades sont dans l'impossibilité de retenir, d'assimiler ou de brûler le sucre qu'on leur donne.

Peut-être, ainsi que M. Marcel Labbé l'a montré ultérieurement, y a-t-il lieu de faire dans l'étiologie du diabète une part à cette insuffisance momentanée produite par les maladies aiguës.

Diazo-réaction d'Ehrlich (9 *et Thèses de Lobligeois et de Gerbhardt*, 1901).

Le diagnostic des maladies infectieuses a été considérablement simplifié par l'étude de la formule sanguine et surtout par la recherche des microbes circulant dans le sang et par la découverte de la réaction agglutinante. Ehrlich a publié des résultats intéressants donnés par une nouvelle réaction de l'urine, basée sur ce fait qu'au contact de l'acide sulfanitique et du nitrite de soude, les urines de certains infectés donnaient naissance à un chromogène qui devenait rouge par l'addition d'ammoniaque. Il la nomma diazo-réaction.

Les nombreuses discussions auxquelles elle a donné lieu nous ont conduit avec M. Oppenheim à étudier la diazo-réaction dans un grand nombre de maladies. Nous avons tout d'abord rappelé la constance de cette diazo-réaction dans la variole, dans la rougeole, dans la scarlatine, fait qui a été utilisé sur notre conseil par M. Lobligeois pour le diagnostic différentiel avec les érythèmes sériques.

La courbe de la diazo-réaction est intéressante dans la

dothiénentérie : elle y est en effet précoce, apparaît avant le séro-diagnostic, mais disparaît aussi de bonne heure pour devenir à nouveau positive dans les rechutes.

Dans la tuberculose, y compris la tuberculose des séreuses, la diazo-réaction est souvent positive. Elle peut servir à différencier la tuberculose aiguë de la grippe, elle aide au diagnostic des pleurésies tuberculeuses, enfin elle peut, par sa présence et par son intensité progressive, indiquer la gravité des tuberculoses chroniques. La thèse de Gebhardt contient l'exposé complet de nos recherches. La nature de la diazo-réaction reste assez mal déterminée, mais, quelles que soient nos hésitations à ce sujet, nous ne devons envisager que son intérêt clinique, qui est dans bien des cas considérable.

Sérothérapie curative du tétanos traumatique
(8 *et Thèse de Lemonnier*, 1902).

Ayant eu l'occasion d'observer avec M. Oppenheim deux cas de tétanos traumatique traités par l'injection sous-cutanée de sérum et terminés par la guérison, nous avons fait une revue complète des différentes méthodes sérothérapiques et donné les conclusions suivantes :

L'injection intracérébrale dans le tétanos traumatique ne répond pas aux espérances qu'avaient fait naître les premiers résultats expérimentaux.

Elle donne une statistique *bien inférieure à tous les autres modes de traitement.*

Cette infériorité sans doute provient des dangers inhérents à ce mode d'introduction : les résultats des autopsies concordent à ce point de vue avec les symptômes morbides observés pendant la vie.

L'injection sous-cutanée paraît à l'heure actuelle le traitement le plus rationnel du tétanos. Elle doit être faite d'une façon précoce. Le nombre et la quantité des injections doivent être proportionnés à l'intensité du processus. Il semble qu'en y ayant recours on active la guérison des cas subaigus, et

qu'on puisse même sauver un certain nombre de cas graves.

L'injection intraveineuse a été tentée avec succès. Encore peu connue en France, elle doit à notre avis attirer l'attention. Peut-être est-elle la méthode de choix dans des cas en apparence désespérés. Lemonnier en a bien montré l'intérêt dans sa thèse.

Immunisation du lapin par la peptone dans l'intoxication par le sérum d'anguille (49).

On sait la toxicité du sérum d'anguille, à très faible dose, chez l'animal. Six gouttes de sérum suffisent à tuer en 5 ou 6 minutes un lapin de 2 kilogrammes. L'injection d'une solution à 10 pour 100 de peptone nous a permis d'obtenir une survie de 18 heures dans l'intoxication à dose massive et quelquefois même la survie définitive dans les intoxications à petites doses répétées.

La peptone jouit d'une action préventive manifeste qui se maintient quatre ou cinq jours et non d'une action antitoxique immédiate.

Ces faits, que nous avons observés avec M. Clerc, se rapprochent de ceux signalés par Gley et Camus avec l'antiplasmase, par Freund, Bosc et Delezenne avec la peptone dans l'intoxication par le sérum d'anguille et dans certaines infections microbiennes. Il serait intéressant de poursuivre ces expériences chez l'homme au cours des infections.

TABLE DES MATIÈRES